

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-2318

(P2004-2318A)

(43) 公開日 平成16年1月8日(2004.1.8)

(51) Int. Cl. ⁷

F 1

テーマコード (参考)

C 07 D 487/04

C 07 D 487/04 1 4 4

4 C 0 5 0

A 6 1 K 31/5025

C 07 D 487/04 1 4 5

4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/5025

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 31/551

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-51750 (P2003-51750)

(22) 出願日 平成15年2月27日 (2003.2.27)

(31) 優先権主張番号 特願2002-56209 (P2002-56209)

(32) 優先日 平成14年3月1日 (2002.3.1)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(74) 代理人 100089200

弁理士 長井 省三

(74) 代理人 100098501

弁理士 森田 拓

(74) 代理人 100109357

弁理士 矢野 恵美子

(72) 発明者 五十嵐 進

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 内藤 良

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

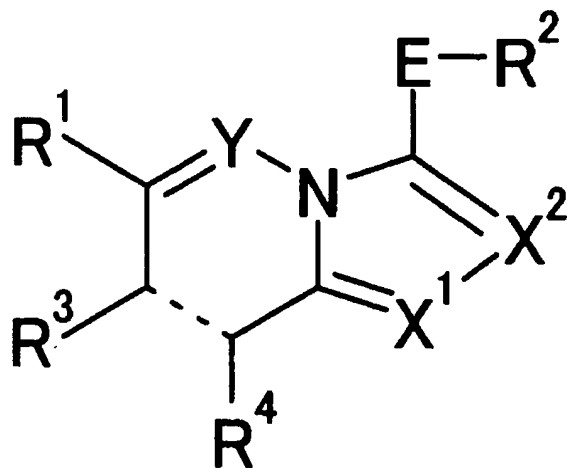
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 含窒素複素環化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 骨粗鬆症等の代謝性骨疾患に必要な骨芽細胞の促進作用を有する治療薬を提供する。

【解決手段】 下記1式で示される含窒素複素環化合物又はその製薬学的に許容される塩。



(1)

(X¹及びX²はN又はCR⁵、少なくとも一方はNを、YはN又はX¹及びX²が共にNのときYはCR⁶を、R¹は-NR^aR^b、アリール、シクロアルキル等を、又R^a及びR^bはH、CO-低級アルキル等を、Eは単結合、C

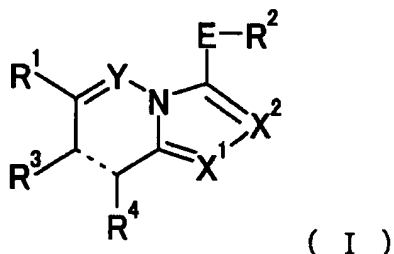
(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式（I）で示される含窒素複素環化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【化1】



（式中の記号は以下の意味を有する。）

X¹ 及び X²：同一又は異なって、N又はCR⁵、但し少なくとも一方はN、Y：N、又はX¹及びX²が共にNのとき、YはCR⁶であってもよい、

点線：単結合又は二重結合、

R¹：-NR^aR^b、但し、基-E-R²がm位に置換基を有するフェニル又は6位に置換基を有する2-ピリジルであるとき、R¹は、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、-O-（置換基を有していてもよいアリール）、-S-（置換基を有していてもよいアリール）、-O-C₁₋₂アルキレン-（置換基を有していてもよいアリール）、-O-C₁₋₂アルキレン-（置換基を有していてもよい4乃至8員の単環飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環）又は-O-C₁₋₂アルキレン-OR'であってもよい、

R^a及びR^b：同一又は異なって、H；CO-低級アルキル；SO₂-低級アルキル；置換基を有していてもよいシクロアルキル；置換基を有していてもよいアリール；又は、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい4乃至8員の単環飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環、CO-低級アルキル、SO₂-低級アルキル、OR'、SR'、NR'R''、ハロゲン、NO₂、CN、及びCOOR' からの群から選択される1～3個の置換基を有していてもよい低級アルキル；但し、R^a及びR^bの少なくとも一方はH以外の基を示す、

又は、R^aとR^bは隣接するN原子と一体となって、ヘテロ原子としてN原子を1～2個含有する4乃至8員飽和若しくは不飽和ヘテロ環を形成し、該ヘテロ環は、ベンゼン環若しくはシクロアルキル環と縮合していてもよく、架橋を有していてもよく又はスピロ環を形成してもよい、更に、該ヘテロ環は1～5個の置換基を有していてもよい、

E：単結合、C₁₋₃アルキレン、ビニレン（-C=C-）、エチニレン（-C≡C-）、CO、NR⁷、CH₂-J、CONR⁸又はNR⁹CO、

J：O、S、NR¹⁰、CO、SO又はSO₂、

R²：置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよい4乃至8員の単環飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環、-O-R' 又は-P(=O)(OR')₂

R³～R¹⁰、R' 及びR''：同一又は異なって、H又は低級アルキル

但し、以下の化合物を除く。

（1）X¹、X²及びYがN、R^aとR^bが隣接するN原子と一体となってピペリジノを形成し、R³とR⁴が共にH、Eが単結合、且つR²がピペリジノ、未置換フェニル、p-（トリフルオロメチル）フェニル、p-クロロフェニル又はo-ニトロフェニルである化合物、

（2）X¹、X²及びYがN、R^aとR^bが隣接するN原子と一体となってピペリジノを形成し、R³がH、R⁴がメチル、Eが単結合、かつR²が未置換フェニル、m-メチルフェニル、p-クロロフェニル、m-メトキシフェニル又はp-ニトロフェニルである化

(3)

合物、

(3) X^1 , X^2 及び Y が N , R^a と R^b が隣接する N 原子と一体となって、4-メチル-1-ピペラジニルを形成し、 E が単結合、かつ R^2 が未置換フェニル、 p -メチルフェニル、 m -メチルフェニル、 p -メトキシフェニル、 m -クロロフェニル、 p -クロロフェニル又は m -ニトロフェニルである化合物、

(4) X^1 , X^2 及び Y が N , R^2 が置換基を有していてもよいイミダゾリル、5-ニトロ-2-フリル又は5-ニトロ-2-チエニルである化合物、

(5) X^1 , X^2 及び Y が N , R^a と R^b が隣接する N 原子と一体となって、置換基を有していてもよい1-ピラゾリルを形成し、 E が単結合、かつ R^2 が未置換フェニル又はモルホリノである化合物、

(6) X^1 , X^2 及び Y が N , R^a が H , R^b がシクロプロピル、 E が単結合、かつ R^2 が p - (トリフルオロメチル) フェニルである化合物、及び

(7) X^1 , X^2 及び Y が N , R^a がメチル、 R^b が2-ヒドロキシプロピル、 E が単結合、かつ R^2 が3-ピリジルである化合物。))

【請求項2】

6-アゾカン-1-イル-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3- b] ピリダジン、6-アゼパン-1-イル-3-(6-プロモピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3- b] ピリダジン、3-(3-メトキシフェニル)-6-(ピペリジン-1-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3- b] ピリダジン、3-(3-プロモフェニル)-6-(ピペリジン-1-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3- b] ピリダジン、6-アゼパン-1-イル-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3- b] ピリダジン、6-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3- b] ピリダジン、6-(3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3- b] ピリダジン、6-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3- b] ピリダジン、6-(3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3- b] ピリダジン、6-アゾカン-1-イル-3-(6-プロモピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3- b] ピリダジン、及び6-(8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)-3-(6-プロモピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3- b] ピリダジンから選択される請求項1記載の含窒素複素環化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項3】

請求項1に記載される含窒素複素環化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む医薬。

【請求項4】

骨形成促進剤である請求項3記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、骨芽細胞における骨形成を促進させる作用を有する含窒素複素環化合物又はその製薬学的に許容される塩に関する。

【0002】

【従来の技術】

正常な骨代謝は、破骨細胞による骨吸収量と骨芽細胞による骨形成量が平衡状態にあり、恒常性が維持されている。この骨吸収と骨形成のバランスに破綻が生じた場合代謝性骨疾患になると考えられている。この疾患には、骨粗鬆症、線維性骨炎(副甲状腺機能亢進症)、骨軟化症、更に全身性の骨代謝パラメーターに影響を与えるページェット病などが含まれる。特に骨粗鬆症は、閉経後の女性や老人に多く、症状としては、腰痛等の疼痛及び

(4)

骨折などがあり、特に老人の骨折は全身の衰弱や痴呆を起こすため重篤である。このような骨疾患の治療及び予防には、カルシウム製剤、活性型ビタミンD₃製剤、カルシトニン製剤及びエストロゲン製剤等が用いられている。しかしながら、これらの治療剤の多くは、骨吸収を抑制する作用等は報告されているものの、骨形成を促進する作用を明確に示したものはない。特に老人性骨粗鬆症は骨代謝回転の低下による骨形成能の低下が主たる要因となることが報告されており (New Eng. J. Med. 314, P1976, (1986))、骨形成を促進させる薬剤が切望されている。

【0003】

最近になって、アルカリフォスファターゼ誘導活性を有するベンゾチエピン誘導体 (例えば、特許文献1参照) や、N-キノリルアントラニル酸誘導体 (例えば、特許文献2参照) が、骨形成促進や代謝性骨疾患の治療に有用であることが報告されている。しかし、その臨床上の有用性は不明である。

【0004】

一方、トリアゾロピリダジン誘導体に関する以下の報告がある (文中の記号は、後記本発明一般式 (I) における記号を示す)。しかしながら、これらの文献並びに特許には、骨形成促進作用の開示も示唆も無い。

(1) X¹, X²及びYがN、RaとRbが隣接するN原子と一体となってピペリジノを形成し、R³とR⁴が共にH、Eが単結合である化合物であって、R²がピペリジノである抗菌化合物 (特許文献3参照) ; R²が未置換フェニルである化合物の合成 (非特許文献1参照) ; R²がp-(トリフルオロメチル)フェニル又はp-クロロフェニルである化合物 (非特許文献2参照) ; 並びにR²がo-ニトロフェニルである化合物 (非特許文献3参照) がそれぞれ開示されている。

(2) X¹, X²及びYがN、RaとRbが隣接するN原子と一体となってピペリジノを形成し、R³がH、R⁴がメチル、Eが単結合、かつR²が未置換フェニル、m-メチルフェニル、p-クロロフェニル、m-メトキシフェニル又はp-ニトロフェニルである気管支拡張作用を有するトリアゾロピリダジン誘導体が開示されている (特許文献4並びに5参照)。

(3) X¹, X²及びYがN、RaとRbが隣接するN原子と一体となって、4-メチル-1-ピペラジニルを形成し、Eが単結合、かつR²が未置換フェニル、p-メチルフェニル、m-メチルフェニル、p-メトキシフェニル、m-クロロフェニル、p-クロロフェニル又はm-ニトロフェニルである気管支拡張作用を有するトリアゾロピリダジン誘導体が開示されている (特許文献4及び5参照)。

【0005】

(4) X¹, X²及びYがN、R²が置換基を有していてもよいイミダゾリルである抗菌化合物 (特許文献6, 7及び8参照) ; 並びに、R²が5-ニトロ-2-フリル又は5-ニトロ-2-チエニルである抗菌化合物 (特許文献9, 10及び11参照) が開示されている。

(5) X¹, X²及びYがN、RaとRbが隣接するN原子と一体となって、置換基を有していてもよい1-ピラゾリルを形成し、Eが単結合、かつR²が未置換フェニルである化合物の合成 (非特許文献4及び5参照) ; またR²がモルホリノである化合物 (非特許文献6参照) が既知である。

(6) X¹, X²及びYがN、RaがH、Rbがシクロプロピル、Eが単結合、かつR²がp-(トリフルオロメチル)フェニルである化合物が既知である (非特許文献7参照)。

(7) X¹, X²及びYがN、Raがメチル、Rbが2-ヒドロキシプロピル、Eが単結合、かつR²が3-ピリジルである高血圧作用を有する化合物が既知である (非特許文献8参照)。

【0006】

また、R¹及びE-R²が共に未置換若しくは置換フェニル基であるトリアゾロピリ

(5)

ダジン誘導体が、ベンゾジアゼピンレセプターリガンドとして（非特許文献9 及び10参照）；高血圧作用及び殺菌作用を有する化合物として（非特許文献11 参照）；更に、抗不安薬として（非特許文献12及び特許文献12参照）報告されている。この種の化合物の合成の報告もある（例えば、非特許文献13, 14, 15及び16参照）。R¹が未置換若しくは置換フェニル基で-E-R²がピリジル基であるトリアゾロピリダジン誘導体の合成或いは抗高血圧作用が報告されている（例えば、非特許文献17及び18参照）。しかしながら、これらの文献に骨形成促進作用の開示は無い。また、-E-R²が、m位に置換基を有するフェニル又は6 位に置換基を有する2-ピリジル基であるトリアゾロピリダジン誘導体の開示も無い。

【0007】

【特許文献1】特開平8-231569号公報

【特許文献2】特開平9-188665号公報

【特許文献3】米国特許3,957,766号公報

【非特許文献1】Tetrahedron, 22(7), 2073-9 (1966)

【非特許文献2】CAS Registry File RN=289651-67-8及び202820-26-6

【非特許文献3】試薬カタログ（オランダ SPECS社）Refcode:AG-690/3073051

【特許文献4】ドイツ特許2,444,322号公報

【特許文献5】特開昭50-58092号公報

【特許文献6】ドイツ公開特許2,261,693号公報

【特許文献7】ドイツ公開特許2,254,873号公報

【特許文献8】ドイツ公開特許2,215,999号公報

【特許文献9】ドイツ公開特許2,161,586号公報

【特許文献10】ドイツ公開特許2,161,587号公報

【特許文献11】ドイツ公開特許2,113,438号公報

【非特許文献4】Tetrahedron, 55(1), 271-278, (1999)

【非特許文献5】J. Heterocycl. Chem. 35(6), 1281-4, (1998)

【非特許文献6】CAS Registry File RN=325706-90-9

【非特許文献7】CAS Registry File RN=289651-68-9

【非特許文献8】Farmaco. Ed. Sci., 34(4), 299-310, (1979)

【非特許文献9】Acta. Pol. Pharm. 56(1), 61-68, (1999)

【非特許文献10】Bioorg. Med. Chem., 2(8), 773-9, (1994)

【非特許文献11】Rev. Med. -Chir. 81(3), 469-74, (1977)

【非特許文献12】J. Med. Chem., 24(5), 592-600, (1981)

【特許文献12】特開昭59-184179号公報

【非特許文献13】Egypt. J. Chem., 43(1), 17-29, (2000)

【非特許文献14】J. Heterocycle. Chem. 22(4), 1045-8, (1985)

【非特許文献15】Indian J. Chem. Sect. B, 16B(2), 163-5, (1978)

(6)

【非特許文献16】Rev. Roumaine Chim., 10 (7), 641-7, (1965)

【非特許文献17】ケミカルアブストラクトCA61:3103b

【非特許文献18】ケミカルアブストラクトCA52:18424f

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

骨粗鬆症等の代謝性骨疾患における腰痛等の疼痛及び骨折の危険を減少させるためには、骨量及び骨強度を増加させることが必要であり、より効果が確実と考えられる骨芽細胞による骨形成を促進させる作用を持つ、臨床的に有用な骨形成促進剤の開発が強く求められている。

【0009】

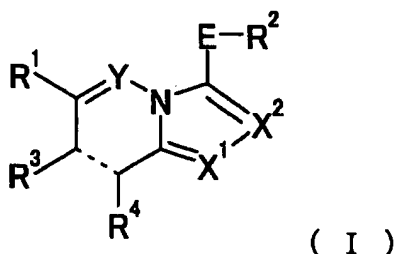
【課題を解決するための手段】

本発明者等は、骨芽細胞の機能を促進させることによる骨形成促進作用を有する治療薬の開発を目的に鋭意研究した結果、以下に示す含窒素複素環化合物が骨芽細胞による強い骨形成促進作用を示し、優れた代謝性骨疾患の予防若しくは治療薬になり得ることを見出し本発明を完成した。

【0010】

すなわち、本発明は、下記一般式(I)で示される含窒素複素環化合物又はその製薬学的に許容される塩に関する。

【化2】



(式中の記号は以下の意味を有する。)

X¹及びX²: 同一又は異なって、N、又はCR⁵、少なくとも一方はN、

Y: N、又はX¹及びX²が共にNのとき、YはCR⁶であってもよい、

点線: 単結合又は二重結合、

R¹: -NR^aR^b、但し、基-E-R²がm位に置換基を有するフェニル又は6位に置換基を有する2-ピリジルであるとき、R¹は、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、-O- (置換基を有していてもよいアリール)、-S- (置換基を有していてもよいアリール)、-O-C₁₋₂アルキレン- (置換基を有していてもよいアリール)、-O-C₁₋₂アルキレン- (置換基を有していてもよい4乃至8員の単環飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環) 又は-O-C₁₋₂アルキレン-OR' であってもよい、

R^a及びR^b: 同一又は異なって、H; CO-低級アルキル; SO₂-低級アルキル; 置換基を有していてもよいシクロアルキル; 置換基を有していてもよいアリール; 又は、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい4乃至8員の単環飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環、CO-低級アルキル、SO₂-低級アルキル、OR'、SR'、NR'R''、ハロゲン、NO₂、CN、及びCOOR' からなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい低級アルキル; 但し、R^a及びR^bの少なくとも一方はH以外の基を示す、

又は、R^aとR^bは隣接するN原子と一体となって、ヘテロ原子としてN原子を1~2個含有する4乃至8員飽和若しくは不飽和ヘテロ環を形成し、該ヘテロ環は、ベンゼン環若しくはシクロアルキル環と縮合していてもよく、架橋を有していてもよく又はスピロ環を形成してもよい、更に、該ヘテロ環は1~5個の置換基を有していてもよい、

(7)

E: 単結合、 C_1-3 アルキレン、ビニレン ($-C=C-$)、エチニレン ($-C\equiv C-$)、CO、 NR^7 、 CH_2-J 、 $CONR^8$ 又は NR^9CO 、

J: O、S、 NR^{10} 、CO、SO又は SO_2 、

R^2 : 置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、置換基を有していてもよい4乃至8員の単環飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環、 $-O-R'$ 又は $-P(=O)(OR')_2$

$R^3 \sim R^{10}$ 、 R' 及び R'' : 同一又は異なって、H又は低級アルキル

【0011】

但し、以下の化合物を除く。

(1) X^1 、 X^2 及びYがN、 R^a と R^b が隣接するN原子と一体となってピペリジノを形成し、 R^3 と R^4 が共にH、Eが単結合、かつ R^2 がピペリジノ、未置換フェニル、p-(トリフルオロメチル)フェニル、p-クロロフェニル又はo-ニトロフェニルである化合物、

(2) X^1 、 X^2 及びYがN、 R^a と R^b が隣接するN原子と一体となってピペリジノを形成し、 R^3 がH、 R^4 がメチル、Eが単結合、かつ R^2 が未置換フェニル、m-メチルフェニル、p-クロロフェニル、m-メトキシフェニル又はp-ニトロフェニルである化合物、

(3) X^1 、 X^2 及びYがN、 R^a と R^b が隣接するN原子と一体となって、4-メチル-1-ピペラジニルを形成し、Eが単結合、かつ R^2 が未置換フェニル、p-メチルフェニル、m-メチルフェニル、p-メトキシフェニル、m-クロロフェニル、p-クロロフェニル又はm-ニトロフェニルである化合物、

(4) X^1 、 X^2 及びYがN、 R^2 が置換基を有していてもよいイミダゾリル、5-ニトロ-2-フリル又は5-ニトロ-2-チエニルである化合物、

(5) X^1 、 X^2 及びYがN、 R^a と R^b が隣接するN原子と一体となって、置換基を有していてもよい1-ピラゾリルを形成し、Eが単結合、かつ R^2 が未置換フェニル又はモルホリノである化合物、

(6) X^1 、 X^2 及びYがN、 R^a がH、 R^b がシクロプロピル、Eが単結合、かつ R^2 がp-(トリフルオロメチル)フェニルである化合物、及び

(7) X^1 、 X^2 及びYがN、 R^a がメチル、 R^b が2-ヒドロキシプロピル、Eが単結合、かつ R^2 が3-ピリジルである化合物。以下同様。)

【0012】

また、本願には、上記一般式(I)で示される含窒素複素環化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む医薬、殊に骨形成促進剤に関する発明が開示される。

【0013】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中「低級」とは、特に断らない限り、炭素数1乃至6個を有する直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。「低級アルキル」としては特にメチル、エチル及びプロピル基が好ましい。なお、本願明細書中において、「低級アルキル」を「Alk」と略記する。「 C_1-2 アルキレン」としては、好ましくはメチレン及びエチレン基である。

「アリール」は、好ましくは C_6-14 単環乃至3環式アリール基である。より好ましくは、フェニル及びナフチル基であり、更に好ましくは、フェニル基である。また、フェニル基に C_5-8 シクロアルキル環が縮環し、例えば、インダニル又はテトラヒドロナフチル基等を形成していてもよい。「シクロアルキル」は、好ましくは C_3-14 シクロアルキル基であり、架橋を有していてもよい。より好ましくは C_3-10 シクロアルキル基であり、更に好ましくはシクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチル基である。「シクロアルケニル」は、上記「シクロアルキル」の環に、1又は2個の二重結合を有する基である。

「4乃至8員の単環飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環」は、N、S、Oから選択されるヘ

(8)

テロ原子を1乃至4個含有する4乃至8員単環飽和複素環であり、架橋を有していてもよく、一部不飽和結合を有していてもよい。好ましくは、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、キヌクリジニル及びモルホリニル基である。

【0014】

「ヘテロアリール」としては、N, S, Oから選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する5乃至6員単環ヘテロアリール基、並びにこれらがベンゼン環若しくは5乃至6員単環ヘテロアリールと縮合した2乃至3環式ヘテロアリール基であり、部分的に飽和されていてもよい。ここに、5乃至6員単環ヘテロアリールとしては、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル及びトリアジニル基が好ましく、2乃至3環式ヘテロアリールとしては、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾジオキサリル、ピラジノピリジニル、トリアゾロピリジニル、ナフチリジニル及びイミダゾピリジニル基が好ましい。部分飽和ヘテロアリールとしては、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基等が挙げられる。R²におけるヘテロアリールとして、更に好ましい基としては、ピリジニル、ピリミジニル、フリル、チエニル、チアゾリル、キノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イミダゾピリジニル及びナフチリジニル基であり、特に好ましくは、ピリジニル基である。

【0015】

「置換基を有していてもよいアリール」及び「置換基を有していてもよいヘテロアリール」、「置換基を有していてもよいシクロアルキル」、「置換基を有していてもよいシクロアルケニル」、「置換基を有していてもよい4乃至8員の単環飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環」における置換基としては、好ましくは、下記B群から選択される同一又は異なる1~5個の置換基であり、より好ましくは、Alk、ハロゲンAlk、ハロゲン、NR'R''、NO₂、CN、OR'、-O-ハロゲンAlk、SR'、COOR'、CONR'R''、SO₂Alk、4乃至8員の単環飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環、フェニル及びフェノキシから選択される基、特に好ましくは、ハロゲン、OAlk及びSAlkである。

B群：E群から選択される置換基を1~4個有していてもよいAlk、ハロゲン、NR'R''、NR'CO-Alk、NO₂、CN、OR'、-O-（E群から選択される置換基を1~4個有するAlk）、SR'、-S-ハロゲンAlk、-O-CO-Alk、COOR'、COR'、CONR'R''、SOAlk、SO₂Alk、SO₂NR'R''、P(=O)(OR')₂、-O-CH₂-O-、-O-(CH₂)₂-O-、D群から選択される置換基を1~4個有していてもよいアリール、D群から選択される置換基を1~4個有していてもよいヘテロアリール、-O-（D群から選択される置換基を1~4個有していてもよいアリール）、D群から選択される置換基を1~4個有していてもよい4乃至8員の単環飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環、シクロアルキル及び-O-シクロアルキル。ここに、R'及びR''は前記の通り；「D群」は、Alk、ハロゲン、ハロゲンAlk、NR'R''、NO₂、CN、OR'及びSR'；「E群」は、ハロゲン、NR'R''、CN、COOR'、OR'、SR'、D群から選択される置換基を1~4個有していてもよい4乃至8員の単環飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環、D群から選択される置換基を1~4個有していてもよいアリール及びD群から選択される置換基を1~4個有していてもよいヘテロアリール；「ハロゲン」は、I、Br、F及びCl；及び、「ハロゲンAlk」は、1以上のハロゲン原子で置換された低級アルキル（特に好ましくはCF₃）を、それぞれ示す。

【0016】

(9)

R^aとR^bが隣接するN原子と一体となって形成する、「ヘテロ原子としてN原子を1～2個含有する4乃至8員飽和若しくは不飽和ヘテロ環」としては、環原子としてN原子を1～2個有する、5員若しくは7員の単環芳香族ヘテロ環又は4乃至8員の単環飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環基である。該ヘテロ環は、ベンゼン環若しくはC₅－8シクロアルキル環と縮合環を形成してもよく、架橋を有していてもよく、スピロ環を形成していてもよい。好ましくは、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、インドリル、イソインドリル、ピロリジニル、ピベリジニル、ホモピベリジニル、ピベラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ホモピベラジニル、ベルヒドロアゾシニル、ピロリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、1, 2-ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリダジニル、テトラヒドロピラジニル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジニル、インドリニル、イソインドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、3-アザビシクロ[3. 2. 2]ノニル、3-アザビシクロ[3. 3. 1]ノニル、7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、イソキヌクリジニル、3-アザビシクロ[3. 3. 2]デカニル、3-アザスピロ[5. 5]ウンデカニル、2-アザスピロ[4. 5]デカニル、2-アザスピロ[4. 4]ノニル及び8-アザスピロ[4. 5]デカニル基等が挙げられる。更に好ましくは、架橋を有していてもよい4乃至8員の単環飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環であり、中でも、ピロリジニル、ピベリジニル、ホモピベリジニル、ベルヒドロアゾシニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクチル、3-アザビシクロ[3. 2. 2]ノニル及び3-アザビシクロ[3. 3. 1]ノニル基が好ましく、ピベリジニル基が特に好ましい。

また、該ヘテロ環は、置換基を有していてもよく、この置換基としては前記B群から選択される1～5個の置換基が好ましい。更に好ましくは、ハロゲン、NR'¹R''、CN、(COOR'¹、OR'¹又はフェニルで置換されていてもよいAlk)、O- (COOR'¹又はOR'¹で置換されたAlk)、COOR'¹、OR'¹、SR'¹、CONR'¹R''及びフェニルから選択される1～5個の置換基、特に好ましくは、Alk、ハロゲン、OR'¹及びCOOR'¹から選択される1～2個の置換基である。

【0017】

以下、本発明化合物(I)における好ましい化合物を説明する。

- (1) R¹が-NR^aR^bである化合物
- (2) 点線が二重結合である化合物、
- (3) R³及びR⁴が共にHである化合物、
- (4) X¹がN、X²がN又はCH及びYがNである化合物、より好ましくは、X¹、X²及びYが全てNである化合物。
- (5) R¹が-NR^aR^bとして、ベンゼン環若しくはシクロアルキル環と縮合していてもよく、架橋を有していてもよく又はスピロ環を形成していてもよく、B群から選択される1～5個の置換基を有していてもよい、環ヘテロ原子としてN原子を1～2個含有する4乃至8員飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環を形成し；Eが、単結合、C₁－3アルキレン、ビニレン、エチニレン、NHCO、CH₂NH、CH₂O又はCH₂Sであり；R²が、B群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいアリール又はB群から選択される1～5個の置換基を有していてもよいヘテロアリールである化合物。
- (6) Eが単結合、C₁－3アルキレン、ビニレン又はエチニレンであり；R²が、Alk、ハロゲノAlk、ハロゲン、NR'¹R''、NO₂、CN、OR'¹、-O-ハロゲノAlk、SR'¹、COOR'¹、CONR'¹R''、SO₂Alk、4乃至8員の単環飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環、フェニル及びフェノキシから選択される群から選択される1～5個の置換基を有するアリール、又は、Alk、ハロゲノAlk、ハロゲン、NR'¹R''、NO₂、CN、OR'¹、-O-ハロゲノAlk、SR'¹、COOR'¹、CONR'¹R''、SO₂Alk、4乃至8員の単環飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環、フェニル及びフェノキシから選択される群から選択される1～5個の置換基を有するヘテロアリールである

(10)

化合物。

(7) R^1 が $-NR^aR^b$ として、環ヘテロ原子としてN原子を1個有し架橋を有していてもよく、Alk、ハロゲン、OR' 及びCOOR' から選択される1~2個の置換基を有していてもよい4乃至8員の単環飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環であり；Eが単結合であり； R^2 が、m位にハロゲン、OAlk及びSAIkから選択される置換基を有するフェニル、又は6位にハロゲン、OAlk及びSAIkから選択される置換基を有するピリジルである化合物。

【0018】

本発明において特に好ましい化合物は以下以下の含窒素複素環化合物又はその製薬学的に許容される塩である。

6-アゾカン-1-イル-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、6-アゼパン-1-イル-3-(6-プロモピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、3-(3-メトキシフェニル)-6-(ピペリジン-1-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、3-(3-プロモフェニル)-6-(ピペリジン-1-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、6-アゼパン-1-イル-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、6-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、6-(3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、6-(4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、6-(3, 3-ジフルオロピペリジン-1-イル)-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、6-アゾカン-1-イル-3-(6-プロモピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン、及び6-(8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-3-(6-プロモピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン。

【0019】

本発明の置換基の種類によっては、幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。また、本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があります、これに基づく光学異性体が存在する。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものを全て包含する。

【0020】

本発明化合物(I)は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、好ましくは、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の金属を含む無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

さらに、本発明は、本発明化合物(I)及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

【0021】

(製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このよ

(11)

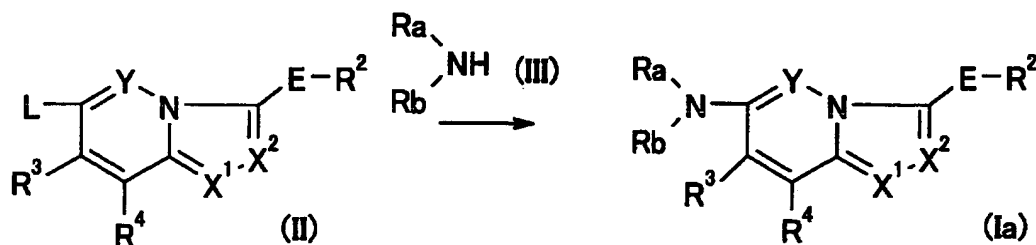
うな官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウツス (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

【0022】

以下に本発明化合物の代表的な製造法について説明する。

第1製法

【化3】



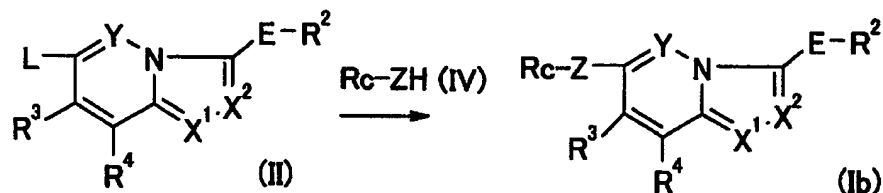
(式中、Lはハロゲン原子又は有機スルホネート等の常用の脱離基を示す。以下同様。)

本発明化合物 (I a) は、常法のN-アルキル化、例えば、アミン誘導体 (I I I) と、ハロゲン原子又は有機スルホネート等の常用の脱離基を有する化合物 (I I) とを、炭酸カリウム、トリエチルアミン、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、又は非存在下で、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、トルエン、テトラヒドロフラン (THF)、アセトニトリル等の不活性溶媒中、又は無溶媒で、冷却下乃至還流下で反応させることによって行うことができる。

【0023】

第2製法

【化4】



(式中、ZはO又はSを、Rcは、置換基を有していてもよいアリール、-C₁-2アルキレン- (置換基を有していてもよいアリール)、-C₁-2アルキレン- (置換基を有していてもよい4乃至8員の単環飽和若しくは一部不飽和ヘテロ環) 又は-C₁-2アルキレン-OR'を示す。)

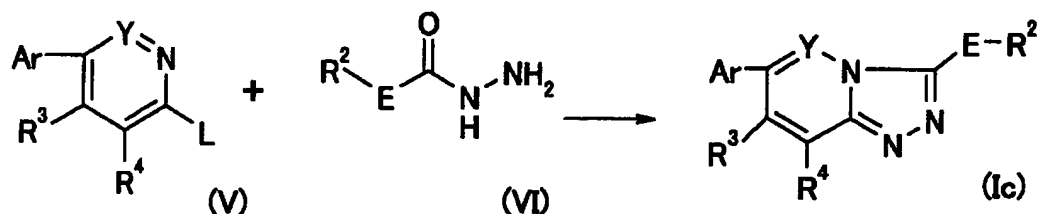
本発明化合物 (I b) は、常法のエーテル化若しくはチオエーテル化、例えば、アルコール若しくはチオール誘導体 (I V) と、ハロゲン原子又は有機スルホネート等の常用の脱離基を有する化合物 (I I) とを、炭酸カリウム、tert-ブチルアミン、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、又は非存在下で、DMF、トルエン、THF、アセトニトリル等の不活性溶媒中、又は無溶媒で、冷却下乃至還流下で反応させることによって行うことができる。

【0024】

第3製法

【化5】

(12)



(式中、Arは置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル又は置換基を有していてもよいシクロアルケニルを示す。)

本発明化合物(Ic)は、ヒドラジン誘導体(VI)と、ハロゲン原子又は有機スルホネート等の常用の脱離基を有する化合物(V)とを、酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸等の酸の存在下、又は非存在下で、メタノール、エタノール、エチレングリコール等の溶媒中、或いは無溶媒で反応させることにより行うことができる。この反応は、室温乃至加熱還流下で行うことができる。

その他の製法

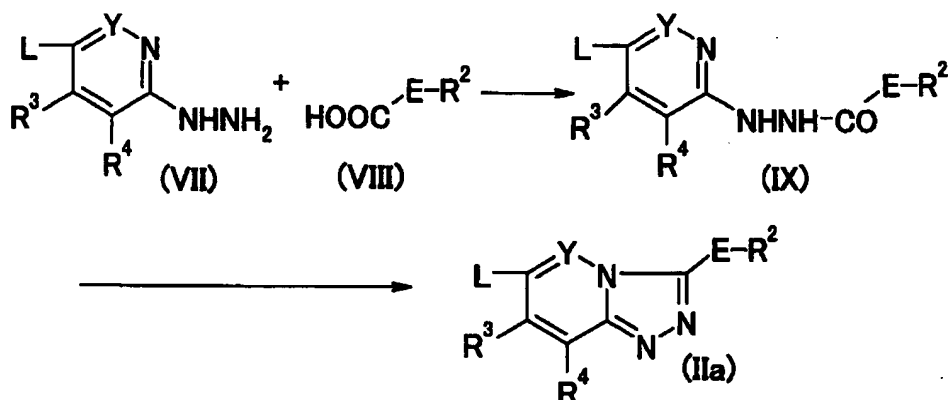
前記第1製法で得られた化合物を、更に、常法の置換基の修飾反応、例えばニトロ基のアミノ基への還元反応、アミド化、スルホンアミド化、N-アルキル化、エステル化、エステルの加水分解、水酸基のエーテル化、チオエーテルのスルホン化、ハロゲン化、オレフィン化等に付して、所望の置換基を有する本発明化合物を得ることができる。これらの反応は例えば、ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS Second Edition (Sandler, Karo著)等に記載の方法に準じて容易に行うことができる。

【0025】

(原料化合物の製法)

製法a

【化6】



本願の原料化合物(IIa)は、ヒドラジン化合物(IV)とカルボン酸化合物(V)とを脱水縮合反応に付しヒドラジド化合物(VI)とした後、環化することによって製造することができる。

【0026】

第1工程の脱水縮合反応は常法により行うことができ、例えば、遊離カルボン酸と、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(WSCD)等の縮合剤あるいは1, 1'-カルボニルジイミダゾール等のカルボン酸の活性化剤を用いて、又は、カルボン酸の反応性誘導体(例えば、酸クロリド、酸ブロミド等の酸ハライド; 酸アジド; メタノール、エタノール、ベンジルアルコール、置換していてもよいフェノール、N-ヒドロキシスクシンイミド等を用いて調製できる活性エステル; 対称酸無水物; アルキル炭酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物等)を用いて容易に行うことができる。

(13)

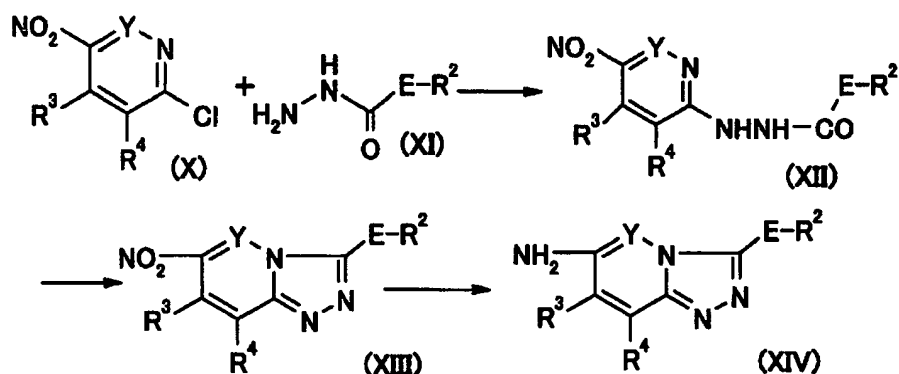
反応は等モルあるいは一方を過剰量用いて、反応に不活性な有機溶媒、例えばピリジン、THF、塩化メチレン、DMF、アセトニトリル等の溶媒中にて行われる。反応温度は反応性誘導体の種類によって適宜選択される。反応性誘導体の種類によっては、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基を添加することが、反応を促進させる上で有利な場合がある。

第2工程の環化反応は、酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸等の酸の存在下、又は非存在下で、キシレン、エチレングリコール等の溶媒中、或いは無溶媒で反応させることにより行うことができる。この反応は、室温乃至加熱還流下で行うことができる。

【0027】

製法b

【化7】

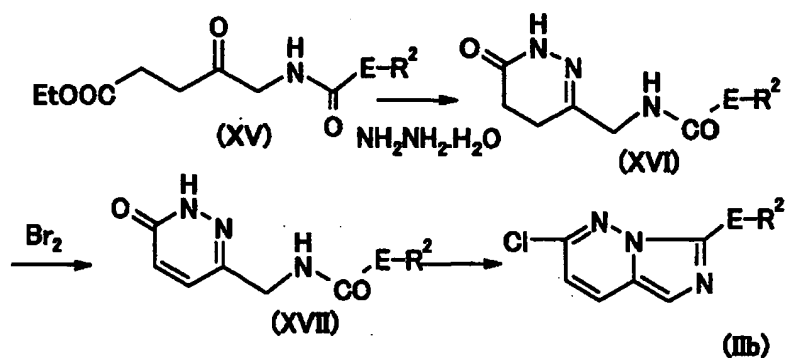


本願の原料化合物 (XIV) は、化合物 (X) と (XI) を酢酸等の酸性溶媒中で反応させ化合物 (XII) とし、これにオキシ塩化リン等を加え環化反応に付し化合物 (XIII) とし、更に、アルコール溶媒中、パラジウム炭素を触媒としてニトロ基を接触還元することにより製造することができる。反応はいずれも常法により室温乃至加熱還流下で行うことができる。

【0028】

製法c

【化8】

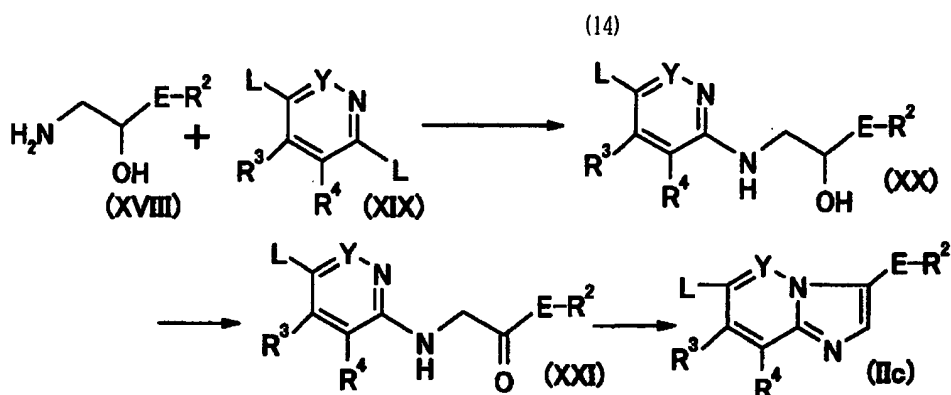


本願の原料化合物 (IIIb) は、化合物 (XV) をアルコール溶媒中ヒドラジン-水和物と反応させ、化合物 (XVI) を得た後、酢酸等の酸性溶媒中、臭素を用いた酸化反応により化合物 (XVII) を得、これにオキシ塩化リン等を加えて環化することにより製造することができる。反応は、いずれも常法により、室温乃至加熱還流下で行うことができる。

【0029】

製法d

【化9】

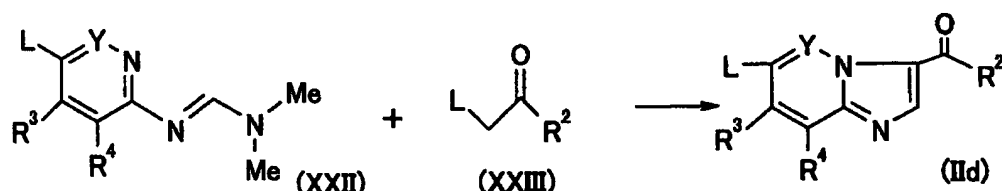


本願の原料化合物 (I I c) は、化合物 (X V I I I) と化合物 (X I X) とをトリエチルアミン等の塩基の存在下、1, 4-ジオキサン等の反応に不活性な溶媒中反応させ、化合物 (X X) を得た後、塩化メチレン、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下で三酸化硫黄ピリジン錯体等の酸化剤を反応させ、化合物 (X X I) を得、これにトリフルオロ酢酸、無水トリフルオロ酢酸等の酸を加えて環化することにより製造することができる。反応はいずれも常法により、氷冷下乃至加熱還流下で行うことができる。

【0030】

製法 e

【化10】

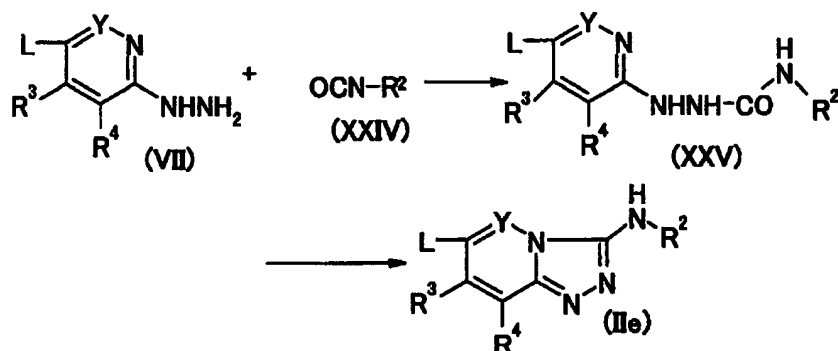


本願の原料化合物 (I I d) は、化合物 (X X I I) と化合物 (X X I I I) とをDMF等の反応に不活性な溶媒中、室温乃至加熱還流下で反応させ、環化することにより製造することができる。

【0031】

製法 f

【化11】



本願の原料化合物 (I I e) は、化合物 (V I I) とイソシアネート化合物 (X X I V) とをアセトニトリル等の反応に不活性な溶媒中で縮合させ化合物 (X X V) を得た後、トリエチルアミン等の塩基の存在下、1, 2-ジブロモ-1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン及びトリフェニルフォスフィンを加えて環化することにより製造することができる。反応は、常法により、室温乃至加熱還流下で適宜実施できる。

【0032】

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩、水和物あるいは各種の溶

(15)

媒和物として単離され精製される。塩は通常の造塩反応に付することにより製造できる。単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より合成することもできる。

【0033】

【発明の効果】

本発明化合物は、骨芽細胞による骨形成を促進させ骨形成を促進する作用を有しており、骨吸収能に比して骨形成能が低下したことに伴う代謝性骨疾患の予防若しくは治療に有用である。このような代謝性骨疾患としては、骨粗鬆症、線維性骨炎（副甲状腺機能亢進症）、骨軟化症、更に全身性の骨代謝パラメーターに影響を与えるページェット病が挙げられる。特に骨形成能が低下した老人性骨粗鬆症に有用である。

また、本発明の骨形成促進剤は、整形外科領域の骨折、骨欠損及び変形性関節症などの骨疾患の治療促進、及び歯科領域における歯周病治療や人工歯根の安定等にも応用が期待できる。

【0034】

骨芽細胞の表現形質としては、アルカリホスファターゼ（ALP）活性、骨基質蛋白質（コラーゲン、オステオカルシン、オステオネクチン、オステオポンチン等）の産生、活性型ビタミンD₃ レセプター、副甲状腺ホルモンのレセプター、エストロゲンレセプター、アンドロゲンレセプターの存在が挙げられる（モレキュラー・メディシン、30巻、10号、1232（1993））。そして、ALPは骨芽細胞の機能発現初期より上昇する（ジャーナル・オブ・セルラー・フィジオロジー、143巻、420（1990））。骨芽細胞による骨形成に対するALPの役割は、骨形成部局所のリン酸イオン濃度を押し上げること及び石灰化阻害物質であるピロリン酸を分解することであるとされている（細胞工学、13巻、12号、1062（1994））。またALPとコラーゲンシートを共有結合させたものをラットの皮下に移植すると石灰化が起こることが示されている（J. Clin. Invest., 89, 1974（1992））。従って、骨芽細胞のALP活性上昇は骨形成促進の指標として評価できる。

【0035】

以下、本発明化合物の薬理作用を証明するための試験及び結果を示す。試験例1：マウス骨芽細胞株におけるアルカリホスファターゼ（ALP）活性測定

マウス由来骨芽細胞株MC3T3-E1を5%ウシ胎仔血清（FBS：fetal bovine serum）含有α-最小必須培地（MEM：minimum essential medium）中で96穴プレートに3000 cells/wellの濃度で播種し、4～6時間培養した。接着した細胞に、ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解した試験化合物を添加し（DMSO終濃度0.5%）、さらに3日間培養した。細胞をリン酸緩衝生理食塩水で洗浄後、基質を添加し、37℃で10～15分間インキュベートした。0.5Mの水酸化ナトリウムを加えて反応を停止させ、405nm（参照波長492nm）の吸光度を測定し、対照群を100%として、これに対する%値として、ALP活性を算出した。なお、上記測定法はLowryらの方法（Journal of Biological Chemistry、207巻、19頁（1954年））を参考にして行った。

本発明の実施例3、9、18、30、33、34、39、40、47、48、51、57、58、62、65、66、71、76、83、103、108、115、118、119、126、131、132、133、134、143、144、145、146、147、155、162、169、179、183、184、185、201、204、207及び209の化合物は、300nMの濃度において対照群に対して300%以上のALP活性を有していた。

【0036】

(16)

試験例2：ラット局所投与における骨形成促進試験

本発明の実施例33の化合物（1、10、又は100 μ g）を、鉱物油0.1mlに分散し、エーテル麻酔下10週齢雄性Wistarラット（n=6）右側頭部皮下に25G注射針を装着した1mlシリンジを用いて1日1回、10日間連日投与した。対照としては、鉱物油0.1mlのみを1日1回、10日間連日投与したラットを用いた。投与開始1日目からは休薬し、同18日目にラットを屠殺し頭蓋冠を取り出した。屠殺に先立ち、投与開始10日目にテトラサイクリン（25mg/kg）を、また投与開始16日目にカルセイン（20mg/kg）を背部皮下に投与し、骨標識を施した。取り出した頭蓋冠を70%エタノールで固定した後に、常法に則り前顎断の切片を作製し、骨形態計測を行った。本発明化合物投与群並びに対照群の類骨幅並びに石灰化速度を図1及び図2に示す。

本発明化合物の投与により、有意な類骨幅及び石灰化速度の増大が観察され、本発明化合物の優れた骨形成促進活性が確認された。

【0037】

本発明化合物（I）又はこれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬は、一般式（I）又はこれらの製薬学的に許容される塩の1種又は2種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤、吸入剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

【0038】

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0039】

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001から10mg/kg、好ましくは0.01～5mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001から1mg/kgが適当で、1日1回乃至複数に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定される。

(17)

【0040】

【実施例】

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。原料化合物の製造法を参考例に示す。なお、文中の略号は、Dat：物理化学的性状、F：FAB-MS (M+H)⁺を示し、その他の略号は前記の通りである。

【0041】

参考例1：(6-クロロピリダジン-3-イル)ヒドラジン、4-ニトロ安息香酸、WSCD塩酸塩及びTHFの混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した沈殿物を濾取し、水及びジエチルエーテルで洗浄し、N'-(6-クロロピリダジン-3-イル)-4-ニトロベンゾヒドラジドを得た。これに酢酸を加え、110℃で2時間攪拌した後、反応液を減圧下で濃縮し、得られた粗結晶をエタノールで洗浄し、6-クロロ-3-(4-ニトロフェニル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジンを得た。Dat (F：276)

参考例2：(6-クロロピリダジン-3-イル)ヒドラジンとトリエチルアミンのTHF溶液に、氷冷下で3-シアノベンゾイルクロリドを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した沈殿物を濾取し、水及びジエチルエーテルで洗浄し、N'-(6-クロロピリダジン-3-イル)-3-シアノベンゾヒドラジドを得た。これに酢酸を加え、110℃で2時間攪拌した後、反応液を減圧下で濃縮し、得られた粗結晶をエタノールで洗浄し、3-(6-クロロ-1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル)ベンゾニトリルを得た。Dat (F：256)

【0042】

参考例3：(6-クロロピリダジン-3-イル)ヒドラジン、3-ジメチルアミノ安息香酸、WSCD塩酸塩及びTHFの混合物を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した沈殿物を濾取し、水及びジイソプロピルエーテルで洗浄し、N'-(6-クロロピリダジン-3-イル)-3-ジメチルアミノベンゾヒドラジドを得た。これにエチレングリコールを加え、160℃で4時間攪拌した。室温にまで放冷した後、常法により精製して、6-クロロ-3-(3-ジメチルアミノフェニル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジンを得た。Dat (F：274)

参考例4：3-メトキシフェニルイソシアネートと3-クロロ-6-ヒドラジノピリダジンのアセトニトリル溶液を室温で30分間攪拌した後、1,2-ジブプロモ-1,1,2,2-テトラクロロエタンを加え、更に室温で2時間攪拌した。この反応溶液に氷冷下トリエチルアミンとトリフェニルホスフィンを加え、室温で3日間攪拌した後、反応溶液を減圧下で濃縮し、常法により精製して、6-クロロ-N-(3-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-アミンを得た。Dat (F：276)

参考例5：3,6-ジクロロ-4-メチルピリダジン、ヒドラジン1水和物、トリエチルアミン及び1,4-ジオキサンの混合物を100℃で8時間攪拌した後、常法により精製し、3-クロロ-6-ヒドラジノ-4-メチルピリダジン及び6-クロロ-3-ヒドラジノ-4-メチルピリダジンの混合物を得た。これに3-メトキシ安息香酸、WSCD塩酸塩及び塩化メチレンを加え、室温で5時間攪拌した後、常法により精製し、N'-(6-クロロ-5-メチルピリダジン-3-イル)-3-メトキシベンゾヒドラジドとN'-(6-クロロ-4-メチルピリダジン-3-イル)-3-メトキシベンゾヒドラジドの混合物を得た。これに酢酸を加え、100℃で10時間攪拌した後、反応液を減圧下で濃縮した後、常法により精製し、6-クロロ-3-(3-メトキシフェニル)-7-メチル-1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジンを得た。Dat (F：275)

【0043】

参考例6：2-クロロ-5-ニトロピリジン、3-メトキシベンゾヒドラジド及び酢酸の混合物を加熱還流下18時間攪拌した後、常法により精製して、3-メトキシ-N'-(5-ニトロピリジン-2-イル)ベンゾヒドラジドを得た。これにオキシ塩化リンを加え、100℃で7時間攪拌した後、常法により精製して、3-(3-メトキシフェニル)-

(18)

6-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジンを得た。これにエタノール及び10%パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下常圧で5時間攪拌した後、常法により精製して、3-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-6-アミンを得た。Dat (F: 240)

参考例7: 2-(3-メトキシフェニル)-1, 3-オキサゾール-5(4H)-オン、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン及びTHFの混合物に、氷冷下4-クロロ-4-オキソ酪酸エチルのTHF溶液を加え、氷冷から室温で2時間攪拌した後、反応液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に水を加え、加熱還流下3時間攪拌した後、常法により精製して、5-[(3-メトキシベンゾイル)アミノ]-4-オキソペンタン酸エチルを得た。これにヒドラジン1水和物及びエタノールを加え、加熱還流下1時間攪拌した後、常法により精製して、3-メトキシ-N-[(6-オキソ-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリダジン-3-イル)メチル]ベンズアミドを得た。これに酢酸を加え、臭素を徐々に滴下した後、50℃で2時間攪拌し、反応液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を常法により精製して、3-メトキシ-N-[(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル)メチル]ベンズアミドを得た。これにオキシ塩化リンを加えて、100℃で2時間攪拌した後、常法により精製して、2-クロロ-7-(3-メトキシフェニル)-イミダゾ[1, 5-b]ピリダジンを得た。Dat (F: 260)

参考例8: N'-[(6-クロロピリダジン-3-イル)-N, N-ジメチルホルムアミジンのDMF溶液に3'-メトキシフェナシルブロミドを加え、加熱還流下で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、常法により精製し、(6-クロロイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-(3-メトキシフェニル)メタノンを得た。Dat (F: 288)

【0044】

参考例9: 6-メトキシピリジン-2-カルバルデヒドのメタノール溶液に、ニトロメタン及びナトリウムメトキシドのメタノール溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸で中和後、常法により精製し、1-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-ニトロエタノールを得た。これをジエチルエーテルに溶解し、室温で水素化リチウムアルミニウムのジエチルエーテル懸濁液に滴下した。室温で1時間攪拌した後、常法により精製し、2-アミノ-1-(6-メトキシピリジン-2-イル)エタノールを得た。これに1, 4-ジオキサン、トリエチルアミン及び2, 6-ジクロロピリダジンを加え、加熱還流下で2時間攪拌した後、常法により精製し、2-[(6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ]-1-(6-メトキシピリジン-2-イル)エタノールを得た。これを塩化メチレンに溶解し、氷冷下DMSO、トリエチルアミン及び三酸化硫黄ピリジン錯塩を加え、室温で2時間攪拌した後、常法により精製し、2-[(6-クロロピリダジン-3-イル)アミノ]-1-(6-メトキシピリジン-2-イル)エタノールを得た。これにトリフルオロ酢酸、無水トリフルオロ酢酸を加え、室温で13時間攪拌した後、反応液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を常法により精製し、6-クロロ-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジンを得た。Dat (F: 261)

参考例1と同様にして、後記表1~4に示される参考例10~88の化合物を、参考例8と同様にして参考例89の化合物を、参考例9と同様にして参考例90及び91の化合物をそれぞれ得た。

【0045】

実施例1: 3-(6-クロロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)ベンゾニトリル(450mg)及びピペリジン(5ml)の混合物を、加熱還流下2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶し、3-[6-(ピペリジン-1-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル]ベンゾニトリル(435mg)を微黄色結晶として得た。

実施例2: 60%水素化ナトリウム(30mg)のDMF(5ml)溶液に、氷冷下ピラ

(19)

ゾール (50 mg) を加えて20分間攪拌した後、6-クロロ-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (140 mg) を加え、80℃で4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を5%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶し、3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (39 mg) を微黄色結晶として得た。

実施例3: N-シクロペンチル-3-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-アミン (300 mg) のDMF (5 ml) 溶液に氷冷下60%水素化ナトリウム (44 mg) を加え、氷冷から室温で1時間攪拌した後、ヨウ化メチル (68 μ l) を加え、さらに2時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール=20:1) で精製した後、酢酸エチルから再結晶し、N-シクロペンチル-3-(3-メトキシフェニル)-N-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-アミン (145 mg) を淡黄色結晶として得た。

【0046】

実施例4: 水酸化カリウム (98 mg) とDMSO (5 ml) の混合物に6-アゼバン-1-イル-3-(1H-インドール-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (501 mg) を加え、室温にて30分攪拌した後、ヨウ化メチル (0.15 ml) を加え、さらに2時間室温にて攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取し、水-メタノール混合溶媒で洗浄後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール=99:1) で精製した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶し、6-アゼバン-1-イル-3-(1-メチルインドール-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (40 mg) を無色結晶として得た。

実施例5: 3-[6-(ピペリジン-1-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル] アニリン (180 mg) と無水酢酸 (3 ml) の混合物を室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより、3'-[6-(ピペリジン-1-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル] アセトアニリド (190 mg) を無色結晶として得た。

実施例6: 6-ピペリジン-1-イル-3-ピペリジン-3-イル-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (670 mg)、トリエチルアミン (360 mg) 及び塩化メチレン (15 ml) の混合溶液にメタンスルホンクロリド (320 mg) を加え、室温で8時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶し、3-(1-メタンスルホンピペリジン-3-イル)-6-ピペリジン-1-イル-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (230 mg) を無色結晶として得た。

【0047】

実施例7: 6-クロロ-3-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (880 mg)、フェノール (350 mg)、炭酸カリウム (700 mg) 及びDMF (10 ml) の混合物を80℃で10時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、1M水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶し、3-(3-メトキシフェニル)-6-フェノキシ-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (800 mg) を無色結晶として得た。

実施例8: 2-ピペリジン-1-イルエタノール (0.13 g) のDMF (5 ml) 溶液に、氷冷下60%水素化ナトリウム (50 mg) を加え、室温にて30分間攪拌した後、6-クロロ-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4,

(20)

3-b] ピリダジン (0.22 g) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣のエタノール溶液 (10 ml) に 4 M 塩化水素-1, 4-ジオキサン溶液 (1 ml) を加え、減圧下濃縮し、得られた粗結晶をエタノール-酢酸エチルから再結晶し、3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-6-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン・2 塩酸塩 (0.12 g) を無色結晶として得た。

実施例 9: 6-アゾカン-1-イル-3-(6-クロロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (360 mg)、ナトリウムメトキシド (570 mg) 及びトルエン (20 ml) の混合物を加熱還流下 3 時間攪拌した。室温にまで放冷後、反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、6-アゾカン-1-イル-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (290 mg) を淡黄色結晶として得た。

[0048]

実施例 10: 3-[6-(ピペリジン-1-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル] フェノール (300 mg) 及び DMF (5 ml) の混合物に、氷冷下で 60% 水素化ナトリウム (49 mg) を加え、30 分間攪拌した後、氷冷下でヨウ化エチル (0.10 ml) を加え、再び 30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール = 50:1) で精製した後、エタノールから再結晶し、3-(3-エトキシフェニル)-6-(ピペリジン-1-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (187 mg) を褐色結晶として得た。

実施例 11: 6-クロロ-3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (0.22 g)、tert-ブチルアミン (2 ml)、エチレングリコール (2 ml) の混合物を 100℃ にて終夜攪拌した。これを室温まで冷却し、析出した固体を濾取し、エタノール及びジエチルエーテルで順次洗浄後、乾燥することにより、2-{[3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル] オキシエタノール (75 mg) を無色結晶として得た。

実施例 12: 3-(3-ニトロフェニル)-6-(ピペリジン-1-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (560 mg)、10% パラジウム-炭素 (60 mg) 及びエタノール (40 ml) の混合物に、室温で蟻酸アンモニウム (870 mg) を加え、50℃ で 6 時間攪拌した。室温にまで放冷後、触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた粗結晶をエタノール-水 (9:1) から再結晶し、3-[6-(ピペリジン-1-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル] アニリン (280 mg) を無色結晶として得た。

[0049]

実施例 13: 3-[6-(ピペリジン-1-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル] 安息香酸メチル (803 mg) と 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) の混合物を 100℃ で 30 分間攪拌した。反応液に氷冷下で 1 M 塩酸 (20 ml) を加え、析出した固体を濾取し、水で洗浄した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶し、3-[6-(ピペリジン-1-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル] 安息香酸 (560 mg) を無色結晶として得た。

実施例 14: 3-[6-(ピペリジン-1-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル] 安息香酸 (430 mg)、触媒量の DMF 及び THF (10 ml) の混合溶液に、氷冷下で塩化オキザリル (0.44 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、氷冷下でアンモニアガスを 15 分間通じた。反応液を減圧下濃縮し、得られた

(21)

残渣にクロロホルム-メタノール(10:1)を加え、不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、得られた粗結晶をエタノールから再結晶し、3-[6-(ピペリジン-1-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル]ベンズアミド(242mg)を微褐色結晶として得た。

[0050]

実施例15: 3-クロロ-6-フェニルピリダジン(2.29g)、3-メトキシベンゾイルヒドラジン(1.66g)及び酢酸(20ml)の混合物を110℃で1日攪拌した。室温にまで放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を飽和炭酸カリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶し、3-(3-メトキシフェニル)-6-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン(1.18g)を無色結晶として得た。

実施例16: 3-[3-(メチルスルファニル)フェニル]-6-ピペリジン-1-イル-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン(550mg)の塩化メチレン(30ml)溶液に、室温で3-クロロ過安息香酸(1.25g)を加えて13時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで希釈した。有機層を水、1M水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム: メタノール=98:2)で精製した後、エタノールで洗浄し、3-[3-(メチルスルホニル)フェニル]-6-ピペリジン-1-イル-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン(250mg)を無色結晶として得た。

[0051]

実施例17: 濃硫酸(1.5ml)及び水(3ml)の混合液を-5℃に冷却し、4-(6-ピペリジン-1-イル-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)-1, 3-チアゾール-2-アミン(0.90g)、硫酸銅(II)(1.50g)臭化ナトリウム(0.62g)を順次加え0℃にて5分間攪拌した後、亜硝酸ナトリウム(0.25g)の水溶液(1.6ml)を滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応液に水、クロロホルム及び2-プロパノールを加え、不溶物を濾去した。得られた有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム: メタノール=20:1)で精製し、得られた粗結晶をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより、3-(2-プロモ-1, 3-チアゾール-4-イル)-6-ピペリジン-1-イル-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン(75mg)を淡黄色結晶として得た。

実施例18: 6-(6-アゼパン-1-イル-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-オール(700mg)及び三臭化リン(7ml)の混合物を130℃で6時間攪拌した。室温にまで放冷し、氷水を加え、飽和炭酸カリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム: メタノール=98:2)で精製した後、エタノールから再結晶し、6-アゼパン-1-イル-3-(6-プロモピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン(240mg)を無色結晶として得た。

[0052]

実施例19: ジエチル [(6-アゼパン-1-イル-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-3-イル)メチル]ホスホネート(367mg)のTHF(10ml)溶液に、氷冷下カリウム tert-ブトキシド(127mg)を加え、室温にて40分間攪拌した。得られた赤色溶液に2-プロモベンズアルデヒド(0.128ml)を加え、室温にて更に1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた白色固体をメタノールから再結晶し、6-アゼパン-1-イル-3-[(E)-2-(2

(22)

ープロモフェニル) ビニル] -1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (152mg) を無色結晶として得た。

実施例20: エチル 6-クロロ-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-カルボキシレート (3.00g) 及びヘキサメチレンイミン (10ml) の混合物を100℃にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール=30:1) で精製し、得られた粗結晶をエタノール及びジエチルエーテルから再結晶することにより、3-(アゼパン-1-イルカルボニル)-6-アゼパン-1-イル-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (0.23g) を無色結晶として得た。

【0053】

実施例21: 1-[3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピペリジン-6-イル] ピペリジン-3-オール (0.94g) のクロロホルム溶液 (12ml) にピリジン (3ml) 及び4-トルエンスルホニルクロリド (1.14g) を加え、室温で3晩攪拌した後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール=30:1) により精製し、1-[3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル] ピペリジン-3-イル 4-トルエンスルホナート (1.02g) を得た。本化合物 (0.34g) をDMSO (3ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (0.14g) を加え、100℃で一晩攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール=50:1) により精製し、6-(3-アジドピペリジン-1-イル) 1-[3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (0.22g) を得た。Dat (F: 352)。この化合物 (0.21g) のTHF溶液 (3ml) にトリフェニルホスフィン (0.20g) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水 (1ml) を加え、60℃にて6時間攪拌した後、室温まで冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム及び2-プロパノールの混合溶媒にて抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール: 29%アンモニア水=30:1:0.1) で精製し、ジエチルエーテル-酢酸エチルにて洗浄することにより、1-[3-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル] ピペリジン-3-アミン (90mg) を無色非晶性物質として得た。

実施例22: 1-[(ベンジルオキシ) カルボニル] ピペリジン-3-カルボン酸 (2.44g)、3-クロロ-6-ヒドラジノピリダジン (1.34g)、WSCD塩酸塩 (2.13g) 及び塩化メチレン (60ml) の混合物を室温で16時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸 (80ml) を加え、110℃で2日間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をエタノールで洗浄し、ピペリジン (10ml) 中、加熱還流下で3時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノール=97:3) で精製した。得られた無色固体にエタノール (40ml) と10%パラジウム-炭素 (150mg) を加え、水素雰囲気下室温で6時間攪拌した後、触媒を濾去した。得られた濾液を減圧下濃縮することにより、6-ピペリジン-1-イル-3-ピペリジン-3-イル-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (1.18g) を無色非晶性物質として得た。

【0054】

実施例23: エチル 2-アミノチアゾール-4-カルボキシレート (4.56g) のTHF溶液 (200ml) に1M水酸化ナトリウム水溶液 (30ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に1M塩酸 (30ml) を加え、濃縮した後、得られた残渣をDMF (50ml) に溶解し、これに6-クロロピリダジン-3-イルヒドラジン (3.83

(23)

g) 及びWSCD塩酸塩 (6.09 g) を加え、室温にて攪拌した。反応液に水を加え、析出した沈殿物を濾取し、水及びジエチルエーテルで洗浄し、これに酢酸 (30 ml) を加え、加熱還流した後、反応液を減圧下濃縮した。残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、及び飽和食塩水で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。これにピペリジン (10 ml) を加え、100℃で加熱し、反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール = 30 : 1) により精製し、3-(2'-アミノチアゾール-4-イル)-6-(ピペリジン-1-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (0.92 g) を黄色固体として得た。

実施例24: 6-ヒドラジノ-N-メチル-N-フェニルピリダジン-3-アミン (1.14 g) の塩化メチレン溶液 (10 ml) に6-クロロピコリン酸 (0.83 g) 及びWSCD塩酸塩 (1.22 g) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム) により精製し、6-クロロ-N-{6-[メチル(フェニル)アミノ]ピリダジン-3-イル}ピリジン-2-カルボヒドラジド (0.57 g) を得た。本化合物 (0.56 g) をキシレン (20 ml) 中、150℃で終夜攪拌し、反応液を濃縮し、3-(6-クロロピリジン-2-イル)-N-メチル-N-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-アミン (0.54 g) を無色固体として得た。

【0055】

実施例25: 6-クロロ-3-(6-クロロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (620 mg)、ヘプタメチレンイミン (1.32 g) 及び1, 4-ジオキサン (20 ml) の混合物を100℃で9時間攪拌した。室温にまで放冷後、反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を5%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶し、6-アゾカン-1-イル-3-(6-クロロピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (370 mg) を灰白色結晶として得た。

実施例26: 6-(6-クロロ-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-オール (960 mg) とピペリジン (10 ml) の混合物を100℃で3時間攪拌した。室温にまで放冷後、反応溶液を減圧下濃縮し、得られた結晶性残渣をエタノールで再結晶することにより、6-(6-ピペリジン-1-イル-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-3-イル)ピリジン-2-オール (820 mg) を灰白色結晶として得た。

【0056】

実施例27: 6-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン (410 mg) のTHF (5 ml) 溶液に、-5~0℃で50%グルタルアルデヒド水溶液 (0.33 ml)、水 (0.33 ml) 3M硫酸 2.2 ml、メタノール (3.8 ml)、THF (2.5 ml) の混合物及び水素化ホウ素ナトリウム (150 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール = 100 : 1) で精製した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解した後、4M塩化水素-酢酸エチル溶液 (2 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、得られた粗結晶をアセトニトリルから再結晶し、3-(3-メトキシフェニル)-6-ピペリジン-1-イル-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン・2塩酸塩 (21 mg) を褐色固体として得た。

実施例28: 6-アゼパン-1-イル-3-[(E)-2-(2-メトキシフェニル)ビニル]-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン (830 mg) のDMF (25 ml) 溶液に10%パラジウム-炭素 (800 mg) を加えた後、水素ガス (1気圧) 雰囲気下室温にて40時間攪拌した。触媒を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。得られ

(24)

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し、4M塩化水素－酢酸エチル（1ml）を加え、析出した沈殿物を酢酸エチルで洗浄し、6－アゼパン－1－イル－3－〔2－（2－メトキシフェニル）エチル〕－7，8－ジヒドロ－1，2，4－トリアゾロ〔4，3－b〕ピリダジン・塩酸塩（74mg）を無色結晶として得た。

【0057】

実施例1と同様に処理し、所望により4M塩化水素－酢酸エチルを用いた常法の造塩反応に付して、後記表7～17に示される実施例29～169及び表20に示される実施例201～209の化合物を得た。また、実施例2と同様にして表17に示される実施例170の化合物を、実施例3と同様にして実施例171の化合物を、実施例4と同様にして実施例172及び173の化合物を、実施例5と同様にして実施例174及び175の化合物を、実施例6と同様にして実施例176の化合物を、実施例9と同様にして表18に示される実施例177～179の化合物を、実施例13と同様にして実施例180及び181の化合物を、実施例16と同様にして実施例182の化合物を、実施例18と同様にして実施例183～185の化合物を、実施例19と同様にして表18～19に示される実施例186～197の化合物を、実施例25と同様にして表19に示される実施例198の化合物を、及び実施例26と同様にして実施例199～200の化合物を、それぞれ得た。

【0058】

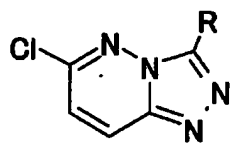
後記表1～5に参考例化合物の構造式と物理化学的性状を、表6～20に実施例化合物の構造式と物理化学的性状をそれぞれ示す。また、表21において、それぞれNo. 1～20に示すR¹基を有する式（I-1）～（I-4）で示される化合物は、適当な原料化合物を用いて、前記実施例若しくは製造法に記載の方法とほぼ同様にして、又は、それらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造される。

表中の略号は、Rex：参考例番号； Ex：実施例番号； Str：構造式； Dat：物理化学的性状（F：FAB-MS（M+H）⁺； M：融点〔℃〕；（d）：分解； N1：NMR（DMSO-d₆，TMS内部標準）の特徴的ピークδppm）； Sal：塩（空欄：フリー体； HCl：塩酸塩； 2HCl：二塩酸塩）； Me：メチル； Et：エチル； 及び Ac：アセチルを、それぞれ示す。

【0059】

【表1】

(25)

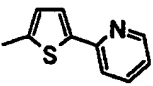
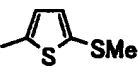
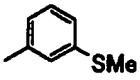
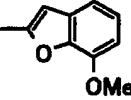
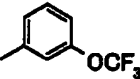
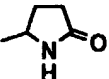
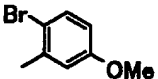
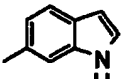
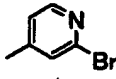
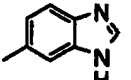
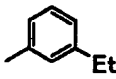
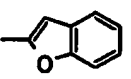
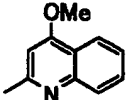
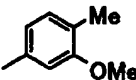
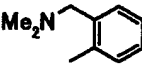
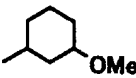
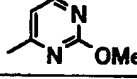
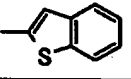
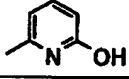
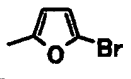
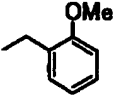
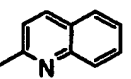
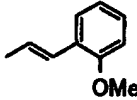
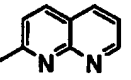
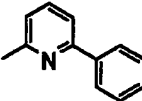
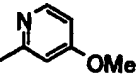


Rex	R	Dat	Rex	R	Dat
10		F: 261	21		F: 246
11		F: 276	22		F: 249
12		N1: 3.93(3H, s), 7.60(1H, d, J=9.7Hz), 8.93(1H, t, J=1.8Hz)	23		F: 311
13		F: 247	24		F: 237
14		F: 291	25		F: 266
15		F: 275	26		F: 266
16		F: 245	27		F: 357
17		F: 323	28		F: 262
18		F: 310	29		F: 275
19		F: 252	30		F: 227
20		F: 381	31		F: 270

[0060]

[表2]

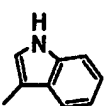
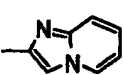
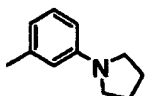
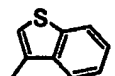
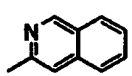
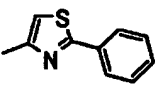
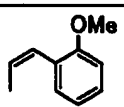
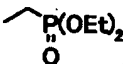
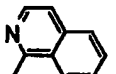
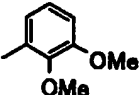
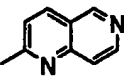

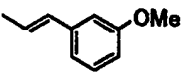
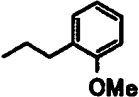
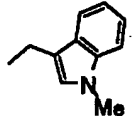
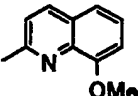
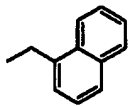
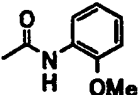
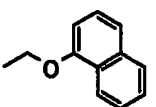
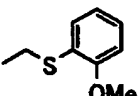
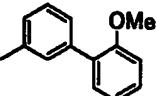
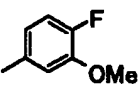
(26)

32		N1: 7.37(1H, ddd, J=7.5, 4.7, 1.1Hz), 7.59(1H, d, J=9.7Hz), 8.00(1H, d, J=4.0Hz)	45		N1: 2.64(3H, s), 7.28(1H, d, J=3.8Hz), 7.57(1H, d, J=9.7Hz)
33		F: 277	46		F: 301
34		F: 315	47		F: 238
35		F: 341	48		F: 270
36		F: 312	49		F: 271
37		F: 259	50		F: 271
38		F: 312	51		F: 275
39		F: 288	52		F: 267
40		F: 263	53		F: 287
41		F: 248	54		F: 301
42		F: 275	55		F: 282
43		F: 287	56		F: 283
44		F: 308	57		F: 262

【0061】

【表3】

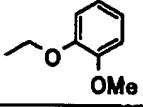
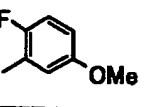
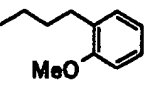
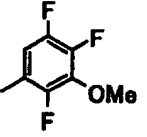
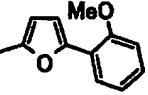
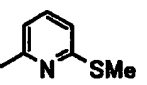
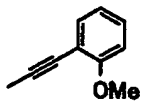
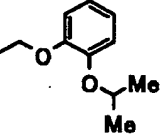
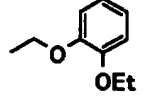
(27)

58		N1: 7.50(1H, d, J=9.7Hz), 7.56-7.60(1H, m), 11.85(1H, br s)	69		F: 270
59		N1: 1.97-2.04(4H, m), 6.74(1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 8.52(1H, d, J=9.7Hz)	70		F: 8.17(1H, d, J=8.6Hz), 8.62(1H, d, J=9.7Hz), 8.94(1H, s)
60		N1: 7.61(1H, d, J=9.7Hz), 8.60(1H, d, J=9.7Hz), 9.56(1H, s)	71		N1: 7.09(1H, d, J=9.3Hz), 8.60(1H, d, J=9.7Hz), 8.69(1H, s)
61		F: 287	72		F: 305
62		F: 282	73		F: 291
63		E: 282	74		N1: 2.82(3H, s), 7.58(1H, d, J=9.7Hz), 9.15(1H, s)
64		F: 287	75		F: 289
65		F: 298	76		F: 312
66		F: 295	77		F: 304
67		F: 311	78		F: 307
68		F: 337	79		F: 279

【0062】

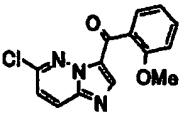
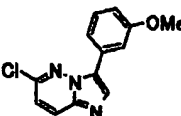
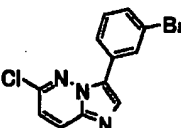
【表4】

(28)

80		F: 291	85		F: 279
81		F: 303	86		F: 314
82		F: 327	87		F: 278
83		F: 285	88		F: 319
84		F: 305			

【0063】

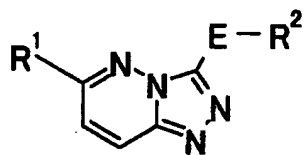
【表5】

Rex	Str	Dat
89		F: 288
90		F: 260
91		F: 309

【0064】

【表6】

(29)




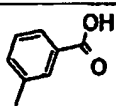

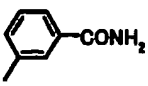

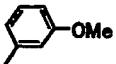

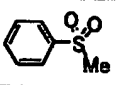

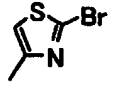

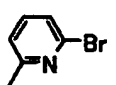

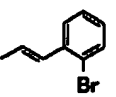

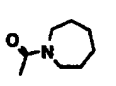
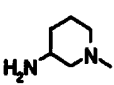
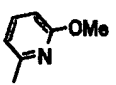

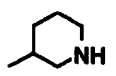

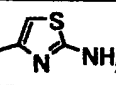
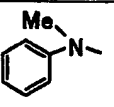
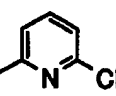

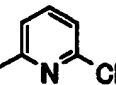

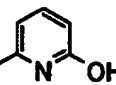
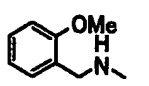
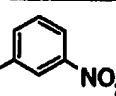
(I)

Ex	R¹	E-R²	Sal	Dat
1				M: 200-202
2				M: 192-193
3				M: 136-137 N1: 2.52(3H, s), 3.86(3H, s), 8.03(1H, d, J=7.9Hz)
4				M: 151-152
5				M: 210-212
6				M: 207-208
7				M: 153-154
8			2HCl	N1: 4.00(3H, s), 4.82(2H, t, J=4.6Hz), 8.42(1H, d, J=9.8Hz)
9				M: 168-169 N1: 1.76(4H, br s), 3.98(3H, s), 6.94(1H, d, J=8.3Hz)
10				M: 171-173
11				N1: 3.99(3H, s), 4.40(2H, t, J=5.0Hz) 8.36(1H, d, J=9.9Hz)
12				M: 203-204

[0065]

[表7]


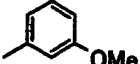

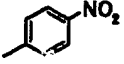
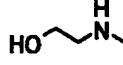
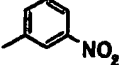

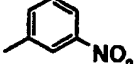

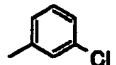

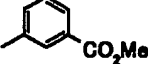

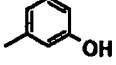

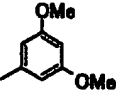

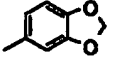

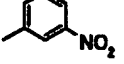

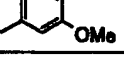

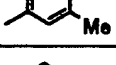

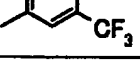

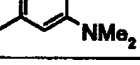

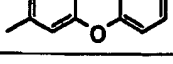

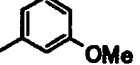
(30)

13			N1: 7.46(1H, d, J=10.2Hz), 7.71(1H, t, J=1.9Hz), 9.25(1H, t, J=1.9Hz), 13.2(1H, s)
14			M: 254-257(d)
15			M: 183-184
16			M: 259-260
17			N1: 1.65(4H, br s), 8.15(1H, d, J=10.3Hz), 8.67(1H, s)
18			M: 151-152 N1: 1.80(4H, br s), 7.34(1H, d, J=10.2Hz), 7.75(1H, d, J=7.8Hz)
19			M: 180-182
20			N1: 3.55-3.70(6H, m), 7.29(1H, d, J=9.8Hz), 8.08(1H, d, J=10.2Hz)
21			N1: 3.04(1H, ddd, J=11.3, 11.1, 3.0Hz), 3.98(3H, s), 8.13(1H, d, J=10.3Hz)
22			F: 421
23			F: 302
24			F: 337
25			F: 343
26			F: 297
29			M: 235-236

[0066]

[表8]


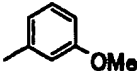

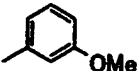

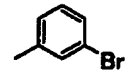

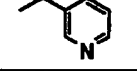

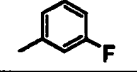

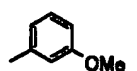

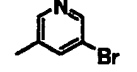

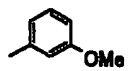

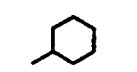

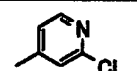

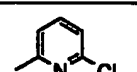



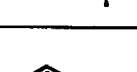

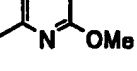

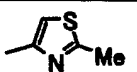

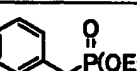
(31)

30			M: 165-166 N1: 3.85(3H, s), 7.07(1H, dd, J=7.9, 2.4Hz), 7.43 (1H, d, J=10.2Hz)
31			M: 290-293
32			M: 307-310
33			M: 207-208 N1: 1.68(6H, br), 7.50(1H, d, J=10Hz), 9.49(1H, t, J=2.0Hz)
34			M: 168-169
35			M: 218-220
36			M: 292-295
37			M: 182-183
38			M: 167-169
39			M: 184-186
40			M: 189-191
41			M: 151-153
42			M: 165-167
43			M: 175-176
44			M: 135-136
45			M: 127-128

【0067】

【表9】


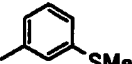

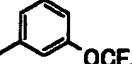

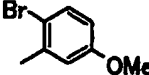

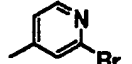
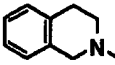
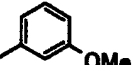

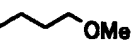

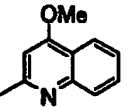

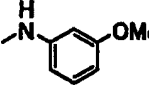
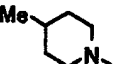
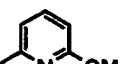
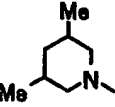
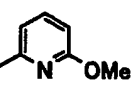
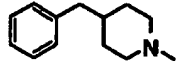
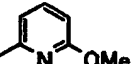
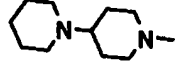
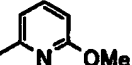
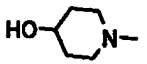
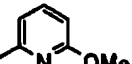
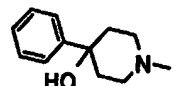
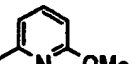

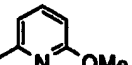
(32)

46			M: 217-218
47			M: 172-173 N1: 3.85(3H, s), 7.27(1H, d, J=10.4Hz), 7.48(1H, t, J=8.1Hz)
48			M: 152-153 N1: 1.66(6H, br s), 8.13(1H, d, J=10.3Hz), 8.69(1H, s)
49			M: 144-145
50			M: 146-147
51			M: 138-139 N1: 1.79(4H, br s), 3.85(3H, s), 7.24(1H, d, J=10.2Hz)
52			M: 181-182
53			M: 226-228
54			M: 124-125
55			M: 256-257
56			M: 170-171
57			M: 158-159 N1: 1.66(6H, br s), 8.12(1H, d, J=10.2Hz), 8.92(1H, s)
58			M: 163-164 N1: 3.97(3H, s), 6.94(1H, d, J=7.8Hz), 7.45(1H, d, J=10.2Hz)
59			M: 227-228
60			M: 123-124
61			M: 152-153

[0068]

[表10]

(33)

62			M: 185-186 N1: 2.56(3H, s), 7.43(1H, d, J=10.2Hz), 8.38(1H, s)
63			M: 155-156
64			M: 140-141
65			M: 248-249 N1: 1.67(6H, br s), 7.54(1H, d, J=10.3Hz), 8.65(1H, s)
66			M: 149-150 N1: 3.92(3H, s), 4.81(2H, s), 8.05(1H, d, J=7.8Hz)
67			M: 104-105
68			M: 231-232
69			M: 192-193
70			N1: 0.93(3H, d, J=6.3Hz), 3.97(3H, s), 8.13(1H, d, J=10.3Hz)
71			F: 339 N1: 0.91(6H, d, J=6.3Hz), 3.99(3H, s), 8.13(1H, d, J=10.2Hz)
72			N1: 2.52(2H, d, J=7.3Hz), 3.96(3H, s), 8.14(1H, d, J=10.2Hz)
73			N1: 3.97(3H, s), 6.95(2H, dd, J=7.8, 1.5Hz), 8.14(1H, d, J=10.3Hz)
74			N1: 3.97(3H, s), 4.77(1H, d, J=4.4Hz), 8.14(1H, d, J=10.2Hz)
75			N1: 3.96(3H, s), 5.20(1H, s), 8.17(1H, d, J=10.3Hz)
76			M: 135-136 N1: 3.98(3H, s), 5.82(1H, d, J=10.2Hz), 6.95(1H, d, J=7.9Hz)

[0069]

[表11]


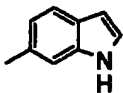

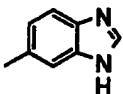

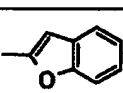

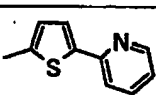

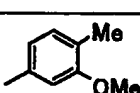

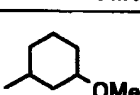

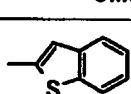

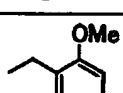

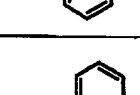

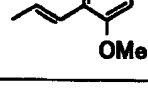

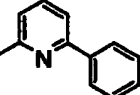

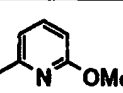

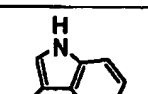
(34)

77			N1: 4.00(3H, s), 6.31(1H, s), 8.22(1H, d, J=10.3Hz)
78			N1: 3.99(3H, s), 6.82(1H, t, J=7.3Hz), 8.18(1H, d, J=10.2Hz)
79			N1: 3.97(3H, s), 4.44(1H, br s), 8.18(1H, d, J=10.2Hz)
80			N1: 1.21(3H, t, J=6.8Hz), 3.97(3H, s), 8.22(1H, d, J=10.3Hz)
81			N1: 3.58(3H, s), 3.97(3H, s), 8.25(1H, d, J=10.3Hz)
82			N1: 4.02(3H, s), 7.25(1H, s), 8.75(1H, d, J=9.8Hz)
83			M: 118-119 N1: 1.51(4H, br s), 3.97(3H, s), 6.94(1H, d, J=8.3Hz)
84			M: 210-212
85			M: 230-231
86			M: 97-98
87			M: 196-197 N1: 1.79(4H, br s), 6.90(1H, d, J=3.4Hz), 7.30(1H, d, J=10.2Hz)
88			M: 172-173
89			M: 302-303
90			M: 133-135
91			M: 244-246
92			M: 226-228

【0070】

【表12】


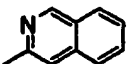

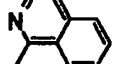

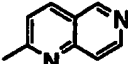

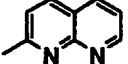

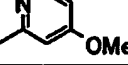

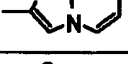



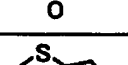

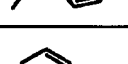

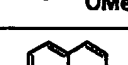

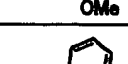

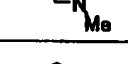

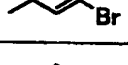

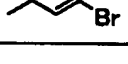

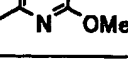
(35)

93			M: 283-284
94			M: 307-309
95			M: 250-252
96			M: 196-197
97			M: 195-196
98			N1: 3.6-3.7(4H, m), 7.18(1H, d, J=10.3Hz), 7.96(1H, d, J=10.3Hz)
99			N1: 3.79(4H, t, J=6.1Hz), 7.34(1H, d, J=10.3Hz), 8.45(1H, s)
100			M: 136-137
101			M: 154-155 N1: 3.87(3H, s), 8.05(1H, d, J=9.6Hz), 8.52(1H, d, J=16.8Hz)
102			M: 191-192
103			F: 337 N1: 3.36(3H, s), 4.56(2H, br s), 8.15(1H, d, J=9.8Hz)
104			M: 335-337
105			M: 215-216

【0071】

【表13】


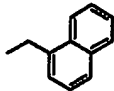

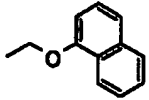

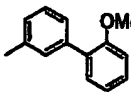

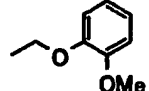

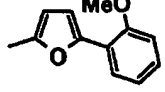

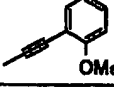

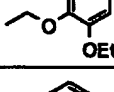

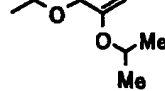

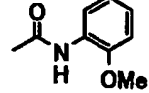

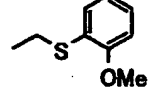

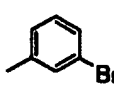

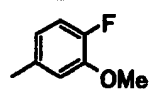

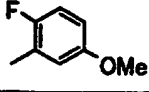
(36)

106			M: 219-221
107			M: 184-185
108			M: 270-271 N1: 3.74(4H, t, J=6.1Hz), 7.40(1H, d, J=10.2Hz), 9.47(1H, s)
109			M: 190-191
110			M: 186-187
111			M: 275-277
112			N1: 3.76(4H, t, J=6.1Hz), 7.34(1H, d, J=10.4Hz), 8.70(1H, s)
113			M: 98-99
114			M: 202-203
115			M: 175-176 N1: 2.28(2H, br s), 3.86(3H, s), 5.84(1H, d, J=10.3Hz)
116			M: 181-182
117			M: 152-153
118			M: 157-158 N1: 1.82(4H, br s), 8.12(1H, d, J=10.2Hz), 8.78(1H, s)
119			M: 171-172 N1: 2.28(2H, br s), 5.84(1H, d, J=10.3Hz), 8.64(1H, s)
120			M: 150-151

【0072】

【表14】


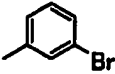

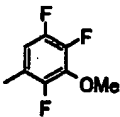
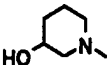
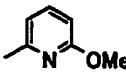

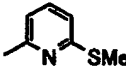

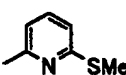

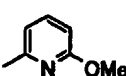
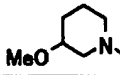
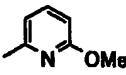
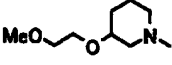
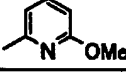
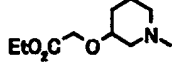
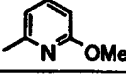
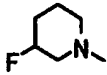
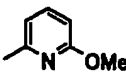
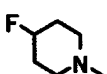
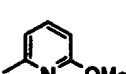

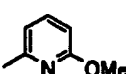
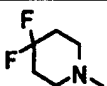
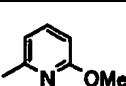
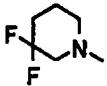
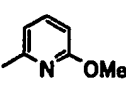
(37)

121			N1: 3.60(4H, t, J=6.1Hz), 4.79(2H, s), 7.15(1H, d, J=10.2Hz)
122			N1: 3.59(4H, t, J=6.1Hz), 5.69(2H, s), 7.28(1H, d, J=10.3Hz)
123			M: 174-175
124			F: 354 N1: 3.71(1H, s), 5.41(2H, s), 8.05(1H, d, J=10.2Hz)
125			M: 187-189
126			M: 126-127
127			N1: 1.25(3H, t, J=6.8Hz), 5.43(2H, s), 8.05(1H, d, J=10.4Hz)
128			N1: 1.16(6H, d, J=5.6Hz), 5.43(2H, s), 8.05(1H, d, J=10.0Hz)
129			N1: 3.88(3H, s), 7.43(1H, d, J=10.2Hz), 10.74(1H, br s)
130			M: 116-117
131			M: 161-163 N1: 1.82(4H, br s), 7.28(1H, d, J=10.2Hz), 8.42(1H, d, J=7.8Hz)
132			F: 328 N1: 1.65(4H, br s), 3.95(3H, s), 8.12(1H, d, J=10.3Hz)
133			F: 328 N1: 3.81(3H, s), 7.51(1H, dd, J=5.4, 3.0Hz), 8.13(1H, d, J=10.3Hz)

[0073]

[表15]

(38)

134			M: 207-210 N1: 4.56(2H, br s), 7.33(1H, d, J=10.1Hz), 8.42(1H, dd, J=7.8, 1.0Hz)
135			N1: 1.59(4H, br s), 3.95(3H, s), 8.12(1H, d, J=10.3Hz)
136			N1: 3.98(3H, s), 4.89(1H, d, J=4.4Hz), 8.15(1H, d, J=10.3Hz)
137			F: 325 N1: 2.25(2H, br s), 7.48(1H, d, J=10.3Hz), 8.08(1H, d, J=7.9Hz)
138			M: 168-171 N1: 2.62(3H, s), 4.55(2H, br s), 7.33(1H, d, J=10.2Hz)
139			F: 351 N1: 3.79(4H, d, J=4.0Hz), 3.97(3H, s), 8.12(1H, d, J=10.2Hz)
140			M: 159-161
141			M: 126-128
142			M: 108-110
143			M: 151-153 N1: 4.86(1H, dm J=46.9Hz), 3.98(3H, s), 7.49(1H, d, J=10.3Hz)
144			M: 154-157 N1: 3.97(3H, s), 4.93(1H, dm, J=48.4Hz), 7.50(1H, d, J=10.3Hz)
145			F: 337 N1: 3.04(2H, d, J=11.8Hz), 3.97(3H, s), 8.13(1H, d, J=10.3Hz)
146			M: 178-180 N1: 2.06-2.16(4H, m), 3.97(3H, s), 8.22(1H, d, 10.4Hz)
147			M: 199-202 N1: 2.06-2.16(2H, m), 3.99(3H, s), 7.56(1H, d, J=10.3Hz)

【0074】

【表16】

(39)

148				N1: 3.97(3H, s), 4.28(2H, d, J=13.7Hz), 8.18(1H, d, J=10.2Hz)
149				N1: 3.96(3H, s), 4.30(2H, d, J=12.2Hz), 8.15(1H, d, J=10.3Hz)
150				F: 383
151				N1: 3.97(3H, s), 4.51(2H, d, J=14.1Hz), 8.24(1H, d, J=10.2Hz)
152				N1: 3.04(2H, d, J=11.8Hz), 3.97(3H, s), 8.13(1H, d, J=10.3Hz)
153				F: 340
154			HCl	M: 172-175
155			HCl	M: 167-168 N1: 3.85(3H, s), 4.58(2H, m), 8.01(1H, d, J=7.8Hz)
156			2HCl	N1: 2.77(3H, s), 2.78(3H, s), 4.45(2H, d, J=5.9Hz), 8.22(1H, d, J=10.3Hz)
157			HCl	M: 214-216(d)
158			HCl	M: 173-175
159			HCl	M: 172-174
160			HCl	M: 150-153
161			HCl	N1: 2.84(3H, s), 3.70(4H, t, J=5.9Hz), 7.29(1H, d, J=10.4Hz)
162			HCl	M: 104-106 N1: 3.12(2H, t, J=7.2Hz), 3.68(3H, s), 7.66(1H, d, J=10.4Hz)

[0075]

[表17]


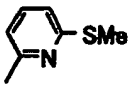
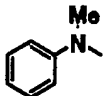
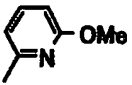

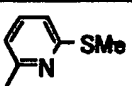
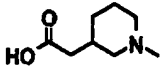

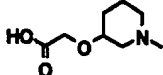
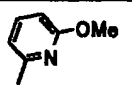

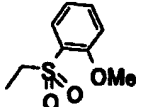

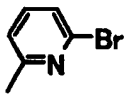

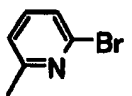
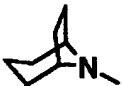
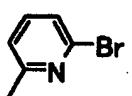

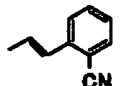

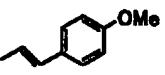

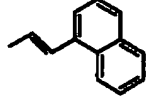

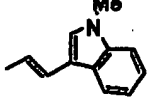
(40)

163			HCl	M: 133-134 N1: 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 3.96(3H, s), 7.56(1H, d, J=10.2Hz)
164			HCl	M: 139-141
165			2HCl	N1: 3.99(3H, s), 4.34(2H, d, J=13.2Hz), 7.59(1H, d, J=10.2Hz)
166			HCl	N1: 4.00(3H, s), 7.02(1H, d, J=7.8Hz), 8.19(1H, d, J=10.3Hz)
167			HCl	N1: 4.00(3H, s), 4.39(1H, d, J=13.2Hz), 8.22(1H, d, J=10.3Hz)
168			HCl	N1: 1.17(3H, t, J=7.1Hz), 4.01(3H, s), 8.29(1H, d, J=10.2Hz)
169			HCl	F: 351 N1: 2.07(1H, br s), 4.01(3H, s), 8.24(1H, d, J=10.3Hz)
170				N1: 3.95(3H, s), 6.48(1H, t, J=6.6Hz), 8.59(1H, d, J=10.3Hz)
171			HCl	M: 133-135
172				

【0 0 7 6】

【表 18】


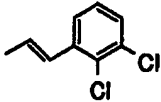

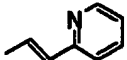

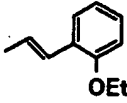

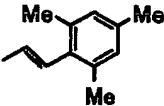

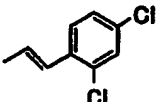

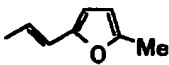

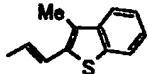

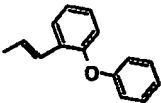

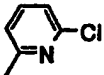

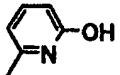

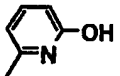
(41)

177			M: 124-125 N1: 1.77(4H, br s), 2.62(3H, s), 7.31(1H, d, J=10.3Hz)
178			F: 337 N1: 3.45(3H, s), 4.00(3H, s), 8.03(1H, d, J=10.3Hz)
179			M: 139-141 N1: 7.73-1.84(4H, m), 2.62(3H, s), 7.28(1H, d, J=10.3Hz)
180			N1: 3.97(3H, s), 8.16(1H, d, J=10.3Hz), 12.17(1H, br s)
181			N1: 3.98(3H, s), 4.07(2H, d, J=6.4Hz), 7.49(1H, d, J=9.5Hz)
182			M: 189-191
183			M: 176-177 N1: 1.63(6H, br s), 7.48(1H, d, J=10.2Hz), 7.76(1H, d, J=7.8Hz)
184			M: 169-171 N1: 1.80(4H, br s), 7.31(1H, d, J=10.3Hz), 8.47(1H, d, J=7.6Hz)
185			F: 384 N1: 4.57(2H, br s), 7.35(1H, d, J=10.0Hz), 8.49(1H, d, J=7.8Hz)
186			M: 206-208
187			M: 160-162
188			N1: 3.79(4H, t, J=6.1Hz), 7.31(1H, d, J=10.0Hz), 8.99(1H, d, J=16.4Hz)
189			N1: 3.75(4H, t, J=5.9Hz), 3.85(3H, s), 8.02(1H, d, J=10.4Hz)

[0077]

[表19]

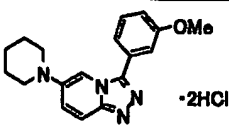
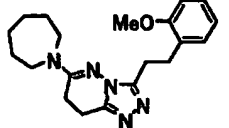
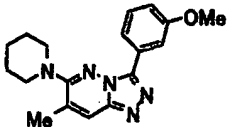
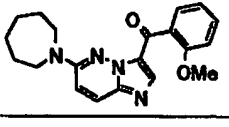
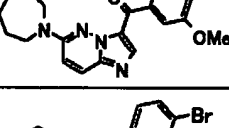
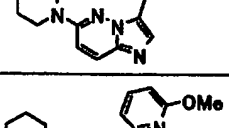
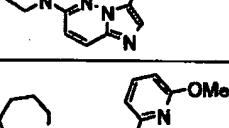
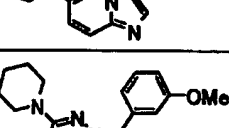
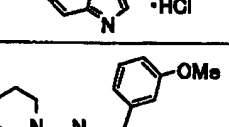
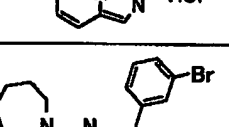
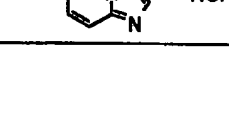
(42)

190			M: 228-229
191			M: 217-219
192			F: 364 N1: 1.42(3H, t, J=6.9Hz), 7.53(1H, d, J=16.6Hz), 8.06(1H, d, J=10.3Hz)
193			N1: 2.25(3H, s), 2.34(6H, s), 8.11(1H, d, J=17.1Hz)
194			N1: 3.76(4H, t, J=5.9Hz), 7.32(1H, d, J=10.3Hz), 8.52(1H, d, J=16.4Hz)
195			M: 166-167
196			M: 239-241
197			N1: 7.14(1H, t, J=7.3Hz), 8.05(1H, d, J=10.2Hz), 8.49(1H, d, J=16.6Hz)
198			F: 329
199			F: 325
200			F: 323

【0078】

【表20】

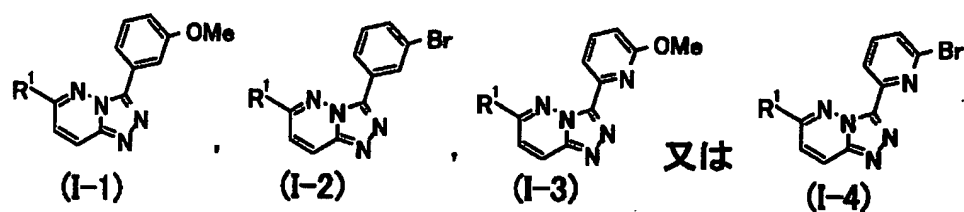
(43)



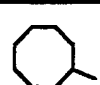



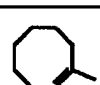



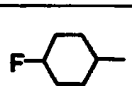



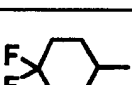



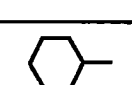

Ex	Str	Dat
27	 •2HCl	M: 127-129
28		M: 153-155
201		M: 185-186 N1: 2.40(3H, s), 3.86(3H, s), 8.01(1H, d, J=7.9Hz)
202		N1: 1.36-1.43(4H, m), 3.60(3H, s), 7.92(1H, s)
203		M: 160-162
204		M: 108-110 N1: 1.65(6H, br s), 8.09(1H, s), 8.57(1H, br s)
205		M: 146-148 N1: 1.65(6H, br s), 3.95(1H, s), 8.18(1H, s)
206		F: 324 N1: 1.82(4H, br s), 3.94(3H, s), 8.18(1H, s)
207	 •HCl	M: 178-179 N1: 1.65(6H, s), 3.84(3H, s), 8.59(1H, s)
208	 •HCl	M: 173-176
209	 •HCl	F: 371 N1: 1.53(4H, br s), 8.55(1H, s), 8.62(1H, br s)

[0079]

[表21]

(44)



No.	R¹	No.	R¹	No.	R¹	No.	R¹
1		6		11		16	
2		7		12		17	
3		8		13		18	
4		9		14		19	
5		10		15		20	

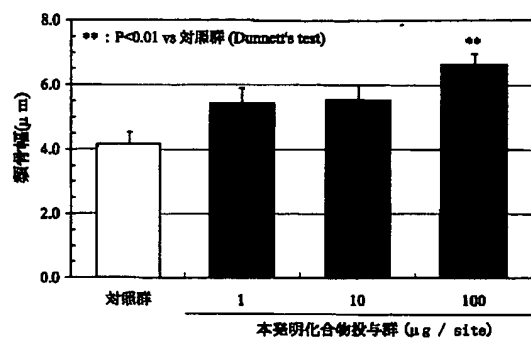
【図面の簡単な説明】

【図1】試験例2における本発明化合物投与群並びに対照群の類骨幅を示す。

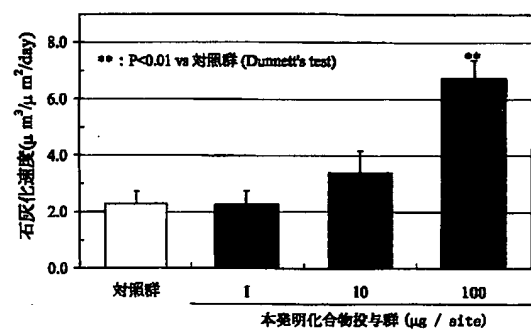
【図2】試験例2における本発明化合物投与群並びに対照群の石灰化速度を示す。

(45)

【図1】



【図2】



(46)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 1/02	A 6 1 K 31/675
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/08
	A 6 1 P 19/10

(72) 発明者 岡本 芳典

茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 河野 則征

茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 塚本 一成

茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 佐藤 一平

茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 竹内 誠

茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 加納 浩之

茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 小堀 正人

茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内

Fターム (参考) 4C050 AA01 BB05 BB06 CC08 EE03 EE04 FF05 GG04 HH01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC31 BC54 CB05 DA38 MA01 MA04 NA14

ZA67 ZA96 ZA97

【要約の続き】

びR^bはH, C^o-低級アルキル等を, Eは単結合, C¹⁻³アルキレン, ビニレン (-C=C-) 等を, R²はアリール, ヘテロアリール等を表わす)。すなわち、6-アゾカン-1-イル-3 (6-メトキシピリジン-2-イル)-1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン等の3, 6-ジ置換の1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン又はその製薬学的に許容される塩。

【選択図】 なし